

Estudio de Prevalencia de Tuberculosis
Latente en Personas con VIH atendidas en los
Servicios de Salud Especializados en VIH y
Sida en Tijuana, Baja California

CuVIT

INFORME FINAL

Responsable: Dra. Gudelia Rangel Gómez
Coordinadora del proyecto: Dra. Fátima Muñoz C.

Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos



SALUD
BAJACALIFORNIA
SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO



CENSIDA
Centro Nacional para la Prevención
y el Control del VIH y el sida

INFORMACION GENERAL DEL CONTRATO

Organización que proporciona en financiamiento	El Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH/Sida (CENSIDA) a través del Instituto de Servicios de Salud (ISESALUD) de Baja California
Número de referencia	ISESALUD-AFASPE-INV-03-2015 CONTRATO NO. ISESALUD-SERV-ELABORACION-ESTUDIO-PREVALENCIA-TUBERCULOSIS-473/2015
Proyecto adjudicado a	Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos (CSFMEU), Sección México
Responsable del Proyecto	Dra. María Gudelia Rangel Gómez, Secretaria Ejecutiva de la CSFMEU
Título del Proyecto	Estudio de Prevalencia de Tuberculosis Latentes en Personas con VIH Atendidas en los Servicios de Salud Especializados en VIH Y SIDA del Estado de Baja California (Tijuana).
Coordinadora del Proyecto y encargada de la elaboración del Reporte	Dra. Fátima Muñoz Carvajal Oficina de Alcance en Baja California de la CSFMEU
Ámbito de ejecución de proyecto	Local. Lugar: Tijuana, Baja California
Tiempo de la prestación del servicio	Planeación y organización – Noviembre, diciembre de 2015 Implementación, registro de participantes y análisis de datos: 17 diciembre, 2015 – 19 de mayo, 2016. (Periodo original propuesto 31 agosto – 31 diciembre 2015)

INTRODUCCIÓN

El Centro Nacional para la prevención y el Control del VIH/Sida (CENSIDA) a través de la Administración de Recursos Materiales y Servicios Generales del Instituto de Servicios de Salud (ISESALUD) de Baja California abrieron la convocatoria ISESALUD-AFASPE-INV-03-2015, a través de la cual se invitó a cuando menos tres personas de carácter nacional para la elaboración del estudio de prevalencia de tuberculosis latente en personas con VIH atendidas en los servicios de salud especializados en VIH y Sida del Estado de Baja California (Tijuana).

En 2015, el proyecto fue adjudicado a la Oficina de Alcance en Baja California de la Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos (CSFMEU). El estudio, titulado **“Tuberculosis latente en personas con VIH que reciben atención médica en las clínicas especializadas en VIH/SIDS en Tijuana, Baja California”** brinda información crítica para dar a conocer la necesidad que existe sobre estrategias preventivas y de atención integrada para reducir la morbi-mortalidad de esta co-infección en México.

En este informe se proporcionan las primeras estimaciones de la infección por *M. tuberculosis* entre las personas con VIH en Tijuana, así como se definen una serie de recomendaciones que demuestran la factibilidad y pertinencia de realizar pruebas de rutina para el diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* en las clínicas de VIH en México.

En correspondencia de los compromisos establecidos en el contrato **NO. ISESALUD-SERV-ELABORACIÓN-ESTUDIO-PREVALENCIA-TUBERCULOSIS-473/2015 PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIO DE PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PERSONAS CON VIH ATENDIDAS EN LOS SERVICIOS DE SALUD ESPECIALIZADOS EN VIH Y SIDA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA (TIJUANA), CELEBRADO CON EL INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA**, el presente documento presenta el reporte final, con la documentación de soporte utilizada en este estudio.

En el **primer apartado** se presenta el perfil epidemiológico de la tuberculosis a manera de marco de referencia, para dar pie al **segundo apartado**, que describe el planteamiento del problema, los objetivos del estudio y el diseño metodológico. En el **tercer apartado** se describe el proceso en la planeación, capacitación e implementación para la implementación del estudio, específicamente en los dos sitios de reclutamiento: CAPASITS Tijuana y la clínica de Servicios de Atención Integrada (SAI) del Hospital General de Tijuana. **(Entregable 1)**

En el **cuarto apartado** se presentan los resultados del análisis realizado por objetivo específico, gráficos y tablas, así como las conclusiones finales. **(Entregable 2)**

En el **quinto apartado**, se incluye una breve descripción de las limitaciones, retos y alcances del estudio. Así como también una sección donde se enlistan las recomendaciones sobre estrategias preventivas y de atención integrada para reducir la morbi- mortalidad de la co- infección VIH/TB de los pacientes que reciben atención en las clínicas de VIH/SIDA de Tijuana. **(Entregable 3 y 4)**

Finalmente, en la sección **Anexos** se presentan los documentos generados para la implementación de este estudio (protocolos, formatos, manuales, etc.) en respuesta al compromiso de presentar la evidencia documental que demuestre el trabajo realizado durante la ejecución de este proyecto. Las bases de datos se entregan de manera electrónica en un USB. **(Entregable 5)**

1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

1.1 Situación epidemiológica de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana

En los últimos años, el número de nuevas infecciones por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) a nivel mundial ha tenido tendencia a la baja, en gran medida atribuida a los esfuerzos globales en materia de prevención; sin embargo, este decremento aun no es suficiente para reducir en un 50% el número de nuevas infecciones por VIH.¹ En 2014 ocurrieron 2.0 millones (1.9-2.2) de nuevas infecciones, lo que significa una disminución del 35% respecto a 2001, cuando ocurrían 3.4 millones (3.3-3.6) de nuevas infecciones.¹ Según la OMS, en el 2015, alrededor de 34 millones de personas se encontraban infectadas con el VIH,² de los cuales, 15.5 millones vivían en países medio y bajo desarrollo y solamente 5.2 millones tenían acceso al tratamiento antirretroviral (TARV).³ Actualmente más personas reciben TARV, aproximadamente 15.8 millones de personas en el mundo reciben TARV y se ha observado una reducción significativa en el porcentaje de personas que no reciben antirretrovirales, pasando de 90% en 2006 al 63% en 2013.¹

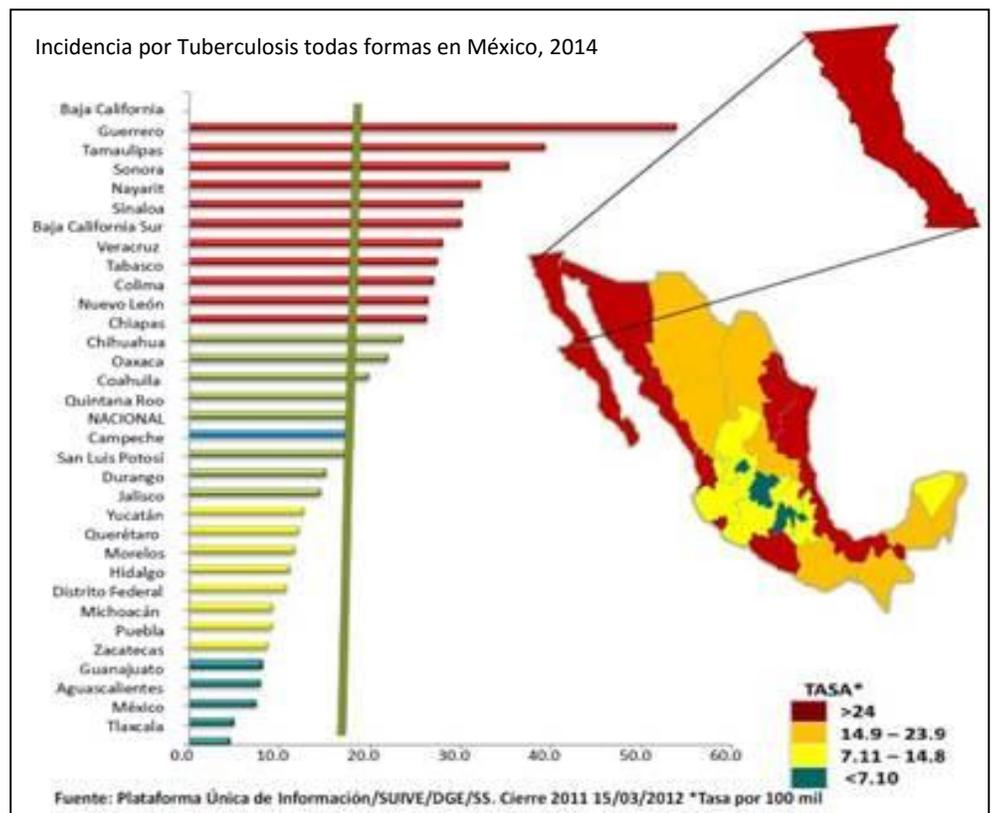
En México, en 2015, la prevalencia de VIH en la población general fue de 0.23%, y la estimación de personas que viven con VIH fue de 122, 724 y las nuevas infecciones alcanzarían los 9, 888 personas.⁴ Hasta el día de hoy, el comportamiento concentrado de la epidemia hace que las prevalencias más elevadas se encuentren en hombres trabajadores sexuales (24.1%), hombres que tienen sexo con hombres (17.3%), mujeres trans trabajadoras sexuales (15.5%), personas usuarias de drogas inyectables (2.5%) y mujeres trabajadoras sexuales (0.7%).⁵ Desde 1983 hasta el 31 de diciembre de 2014 se han contabilizado en el Registro Nacional de Casos de Sida, 167,933 casos acumulados de Sida, de estos, 82% son hombres y 18% mujeres. La razón hombre/ mujer es de 4.05 hombres por cada mujer. En 2013, el grupo de edad que concentró la mayor parte de los casos fue de 15 a 29 años, con 41.5%.⁴

Cifras internacionales han mostrado una reducción de la mortalidad por enfermedades relacionadas con el Sida, pues en 2013 ocurrieron 1.5 millones (1.4-1.7) muertes con una reducción 35% desde 2005, año en el que ocurrió el número mayor de muertes registradas.

En los últimos tres años, las muertes por Sida disminuyeron 24%, lo cual representa una larga reducción desde hace 10 años. En México se ha observado una reducción de la mortalidad asociada al VIH, de 4.2 muertes por cada 100,000 habitantes en 2015.⁴

1.2 Situación epidemiológica de la Tuberculosis en México y Baja California

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que continúa siendo un serio problema de salud pública global. Se estima que más de dos mil millones de personas –*un tercio de la población mundial*^{5,6}– está infectada con *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* y es la segunda enfermedad infecciosa que causa más muertes en el mundo. En 2014, la OMS reportó 9.6 millones de casos nuevos y 1.5 millones de defunciones por esta causa.^{3,7} La TB es una de las epidemias que aún se concentra en áreas y grupos vulnerables, donde predominan pobreza, hacinamiento entre otros determinantes sociales (p.e., estigma y discriminación). Se considera que un enfermo de TB pulmonar (TBP) sin tratamiento puede infectar de 10 a 15 personas en el transcurso de un año y del 5 a 10% de los infectados pueden desarrollar la enfermedad en algún momento de sus vidas. De acuerdo a la plataforma única de información, en México se presentan alrededor de 16 mil casos nuevos cada año y cerca de 2 mil defunciones a causa de esta enfermedad.⁸



Baja California cuenta con una tasa de incidencia de 55.3 en Tuberculosis en todas sus formas (TBTF) y de 44.1 en TBP por cada 100,000 habitantes (SINAVE 2014),¹ ocupando el primer lugar a nivel nacional tanto para TBTF como para TBP. Baja California también se encuentra con el primer lugar de mortalidad por esta enfermedad.

Tijuana es una de las ciudades con la tasa de incidencia más alta (46.1 por 100,000 habitantes) y de acuerdo al reporte de la Jurisdicción Sanitaria No.2 (enero-septiembre, 2012), se registraron 834 casos nuevos y de éstos, 780 ingresaron a tratamiento, solo el 67% concluyó con éxito el tratamiento, 16% lo abandonó, 2.7% fue fracaso y en el 6.7% no se tuvo un seguimiento del tratamiento. Más de la mitad de los casos de TB en Baja California se concentran en la ciudad de Tijuana y por ser ciudad fronteriza, la dinámica de la enfermedad tiene un impacto importante esta región.¹ Dada esta situación, las instituciones de salud enfrentan retos adicionales que exigen priorización de recursos y estrategias innovadoras que permitan brindar una solución efectiva para el control adecuado de la TB.

La TB es curable con antibióticos, sin embargo, una pobre adherencia al régimen de tratamiento diario que dura ≥ 6 meses promueve la transmisión de la enfermedad, el desarrollo de resistencia a los medicamentos y un incremento en la mortalidad.^{2,3} A pesar de conocer las características del agente, el huésped y los factores de riesgo para la propagación de la enfermedad, la TB continúa amenazando con volverse invencible por su concomitancia con el VIH/Sida y más aun con la presencia de la multifármacorresistencia (MFR) y fármacorresistencia extendida (XDR).^{1,2,9}

Actualmente, en los países donde se reporta buen control de la enfermedad, la mayoría de los casos provienen de la reactivación de una tuberculosis latente (TBL). Así, por ejemplo, se acepta que más del 80% de los casos nuevos que se diagnostican, en países como Estados Unidos, provienen de la reactivación endógena de una infección tuberculosa.

1.3 Co-infección TB/VIH: importante desafío para la salud pública

La relación sinérgica entre el *Mtb* y el VIH surgió como resultado del comportamiento epidemiológico de ambos padecimientos.⁹ El VIH aumenta las probabilidades de infección, de reactivación y progresión a enfermedad activa por *Mtb*,¹⁰ por tal motivo, en 1993, la OMS, declaró a la co-infección VIH/TB como una emergencia global. A pesar del descubrimiento de medicamentos eficaces en la década de los 40's, después del sida, la TB es la segunda causa mundial de mortalidad ocasionada por un agente infeccioso y es la principal causa de muerte en las personas infectadas por el VIH, particularmente en países con recursos limitados, como México.^{6,8,10,11}

Debido a sus mecanismos patogénicos, el estudio y control de la co-infección del *Mtb* y del VIH, es de suma importancia: en una persona con TB, la infección por VIH progresa aceleradamente. En una persona con VIH, la probabilidad de infección por *Mtb* es 20–30 veces mayor que en una persona seronegativa. Asimismo, en una persona seropositiva la reactivación de la TBL ocurre con mayor frecuencia sin importar el grado de inmunosupresión y la TB primaria progresa con mayor rapidez.¹²

En México, aproximadamente el 16% de las muertes del VIH/Sida están asociadas con la TB, y en particular Baja California tiene la mayor tasa de mortalidad por VIH/TB con 15.5 personas por cada millón de habitantes (49 muertes reportadas en 2010).^{13,14} Baja California, también tiene la tasa de incidencia de TB más alta del país (55.2/100,000 habitantes/año), que es tres veces el promedio nacional,¹ y es uno de los cinco estados con la mayor tasa acumulada de incidencia (1983-2014) de VIH/Sida (con 272.2 casos/100,000 habitantes).⁷ Al mismo tiempo, esta región tiene la tasa más alta reportada de incidencia de VIH/TB en el país (con 3.3 casos/100,000 habitantes; 103 casos por año, en 2010).² Aunque la incidencia de TB en general ha disminuido, la incidencia en Tijuana sigue siendo alta. Tijuana tiene una alta carga de pacientes coinfectados con VIH/ TB, y las tasas de finalización de tratamiento y curación de TB entre personas con VIH es más baja que las personas no infectadas por el VIH (57.1% y 87%, respectivamente).¹⁴ Por lo tanto, las estrategias para

mejorar la prevención y la finalización del tratamiento para la TB son necesarias para reducir la morbilidad y la mortalidad de las personas con VIH.¹

1.4 Tuberculosis latente: Diagnóstico y terapia preventiva en personas con VIH

La TBL es una forma de infección por *Mtb* en la cual no hay presencia de síntomas clínicos, ni es transmisible, ya que la respuesta inmunológica controla el crecimiento del bacilo, limitando su replicación.¹⁵ El VIH es uno de los factores de riesgo más importantes para la progresión de TBL a enfermedad activa. En personas sin patologías asociadas, la progresión llega a ser de 5%, sin embargo, en personas con VIH, estudios han demostrado que este riesgo es superior al 15% por año y aumenta a más del 30% durante el resto de la vida.^{5,16} La prevalencia de TBL en personas con VIH ha sido poco estudiada en México. Estudios realizados para probar el desempeño de algunas pruebas de detección de TBL, han reportado prevalencias de entre 3.2% y 39.7%, dependiendo del contacto reciente con una persona con TB activa.¹⁵ Otro estudio realizado en personas usuarias de drogas inyectables en Tijuana, Baja California, se encontró un 67% de resultados positivos para TB latente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la seropositivos o seronegativos al VIH,¹⁷ mientras que en otro estudio, realizado en población migrante en Baja California y en alto riesgo, se encontró una prevalencia de 39.8%.¹⁸

La terapia profiláctica con isoniazida (TPI), después del TARV, es la principal intervención para prevenir la TB en personas con VIH; sin embargo, la cobertura a nivel mundial es limitada y México no es la excepción. Las líneas de trabajo entre los programas nacionales de TB y VIH han sido muy claras en el uso de TPI en personas con VIH sin TB activa, ya que estudios han demostrado que la administración del tratamiento disminuye un 40-50% el desarrollo de enfermedad activa entre personas que viven en áreas con altas tasas de incidencia.¹⁹ Existen múltiples esquemas de tratamiento, sin embargo la monoterapia con isoniazida durante 6 a 9 meses es el preferido debido a su bajo perfil de toxicidad y mejores tasas en el cumplimiento terapéutico comparado con otras terapias.²⁰

1.5 Pruebas de tamizaje y diagnóstico para la infección por *Mtb*

Los organismos internacionales recomiendan realizar prueba de tuberculina o " *TB skin test; TST*" (PPD- *purified protein derivative*) o pruebas de determinación de liberación de interferón-gamma (IGRA-por sus siglas en ingles) en las personas con diagnóstico reciente de VIH en quienes se haya descartado tuberculosis activa. El objetivo es identificar a las personas con riesgo de tener una reactivación o nueva infección y administrar profilaxis.²¹

El **PPD** se usa para identificar a los individuos con sensibilización previa a antígenos de micobacterias. A través de la inyección intradérmica de material de tuberculina, la prueba debe leerse 48 a 72 horas después de su aplicación y el diámetro transversal de la induración debe ser marcada, medirse y registrada en milímetros.^{22,23} En las personas con infección por VIH, una induración mayor de 5mm se considera reactiva. Infección por micobacterias no tuberculosas, antecedentes de vacuna BCG, o interpretación inadecuadas puede dar falso positivo.²⁴ Los pacientes con una exposición reciente de TB y un PPD negativo, deben recibir tratamiento para TB latente. Resultados falsos negativos con esta prueba son comunes en personas con VIH con CD4 < de 200 cel/mm³, por lo que se debe repetir la prueba de tuberculina cuando los CD4 incrementen con el inicio de TARV. ²⁴

Los IGRA son marcadores indirectos, producto del contacto de las células del sistema inmune con antígenos específicos del *Mtb* por lo que no pueden distinguir entre una infección latente o una infección activa.^{24,25,26} Actualmente se cuenta con tres ensayos: QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) y QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), que miden la liberación IFN- γ en el sobrenadante mediante ensayos inmuno-enzimáticos (EIA antes ELISA) y T-SPOT.TB, que determina el número de células secretoras de IFN- γ en la muestra mediante el uso de una técnica inmunospot ligado a enzima (ELISPOT).^{23,25,26} La eficacia del IGRA disminuye en personas con VIH cuando el recuento células CD4 es inferior a 100 células/mm³, debido a los bajos niveles de IFN- γ . Los IRGA tienen mayor especificidad en comparación con el PPD. El riesgo de un falso positivo por la exposición previa a BCG o infección por otras micobacterias es nulo.

2 PLANTEAMIENTO Y DISEÑO METODOLÓGICO

2.1 Planteamiento del problema

La TB es la principal causa de mortalidad en las personas con VIH y la probabilidad de sufrir TB a lo largo de su vida es 50 veces mayor que en las personas sin VIH. A nivel mundial, durante el 2011, la TB causó la muerte de 1.4 millones de personas y enfermó a 8.7 millones, de las cuales, 1.1 millones (13%) fueron positivos para VIH.²⁷ En México, en 2013, se registraron 19,703 casos de TBTF y el 5.6% del total de registros estuvieron asociados al VIH/Sida. No obstante, el acceso universal al TARV ha logrado disminuir la mortalidad y mejorado la calidad de vida de las personas con VIH, aún existen retos para la prevención y control de la co-infección VIH/TB y reducir la mortalidad de personas con VIH.

Debido al impacto de la TB en la morbilidad y mortalidad de las personas con VIH, conocer la prevalencia de TB latente en los pacientes de las unidades de atención especializadas de la Secretaría de Salud permite reforzar la implementación de estrategias preventivas, como la TPI, ya que está documentado que su uso disminuye hasta 58% la probabilidad de desarrollar la forma activa de la enfermedad.

Las principales intervenciones para reducir la mortalidad son el inicio del TARV y el uso de isoniazida como profilaxis en personas con VIH sin TB activa, sin embargo, de acuerdo a la OMS, un bajo porcentaje de todos los países con gran carga de VIH/TB proporcionan isoniazida a las personas con VIH.¹³ Para lograr la implementación de la TPI de manera permanente, se deben realizar las pruebas para el diagnóstico de la infección con *M. tuberculosis*. En México, a pesar de que el trabajo conjunto de los Programas Nacionales ha permitido aumentar la cobertura de detección de VIH en personas con TB, aún existen grandes barreras en materia de prevención.

Poco se ha estudiado a la TBL en las personas con VIH en México, por lo que el presente estudio brindará información crítica para dar a conocer la necesidad que existe sobre estrategias preventivas y de atención integrada para reducir la morbi-mortalidad de la co-infección en México. **Si tiene éxito, este estudio proporcionará las primeras**

estimaciones de la infección por *M. tuberculosis* entre las personas con VIH en Tijuana, y podrá demostrar la viabilidad de las pruebas de rutina para el diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* en las clínicas de VIH en México.

2.2 Objetivos

a. Objetivo general

Determinar la prevalencia de TB latente y los factores asociados a la infección en personas con VIH que reciben atención médica en las clínicas especializadas en VIH/Sida en la ciudad de Tijuana, Baja California, México.

b. Objetivos específicos

- Describir las características de las personas con VIH que reciben atención médica en las clínicas especializadas en VIH/Sida en Tijuana participantes en este estudio.
- Estimar la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en las personas con diagnóstico reciente de VIH (menos de 6 meses) que reciben atención médica en las clínicas especializadas en VIH/Sida en Tijuana.
- Determinar los factores asociados a la infección por *M. tuberculosis* en personas con VIH que reciben atención en las clínicas especializadas de VIH en Tijuana.

2.3 Material y Métodos

a. Diseño del estudio

Es un estudio observacional, transversal y analítico que se llevó a cabo en dos clínicas especializadas en VIH/Sida en Tijuana (Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en Sida e Infecciones de Transmisión Sexual [CAPASITS] y la clínica de Servicios de Atención Integrada del Hospital General de Tijuana [SAI-HGT]), en el periodo comprendido entre diciembre de 2015 y mayo de 2016.

b. Población de estudio y criterios de inclusión

Se invitó a participar a todos los pacientes mayores de 18 años de edad que acuden a CAPASITS o a la clínica SAI-HGT para su atención médica y que cumplieron con los siguientes *criterios de inclusión*:

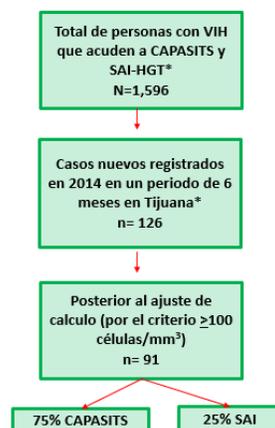
- Diagnóstico reciente de infección con VIH, ≤ 6 meses;
- SI tiene registro del recuento de células CD4 y SI éste es ≥ 100 células/ml (vigencia 4 meses) o que No se sabe el recuento de células CD4.
- Sin antecedente de TB activa, y
- Que proporcionen su consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión: pacientes con antecedente de TB activa tratada o en tratamiento, o que hayan recibido isoniazida como tratamiento de TBL, con alguna enfermedad definitoria de Sida o con un conteo de células CD4+ menor a 100 células/ml.

c. Tamaño de la muestra

Basado en la recomendación de los términos de referencia para el presente estudio, el cálculo de la muestra se realizó de acuerdo al total de pacientes registrados y a la fórmula para estimación de prevalencias en población finita. Se obtuvo finalmente un tamaño de muestra de 91 personas mayores de 18 años de edad, de los cuales se aseguró que al menos el 25% (n= 23) correspondan al sexo femenino. (Véase Figura 1)

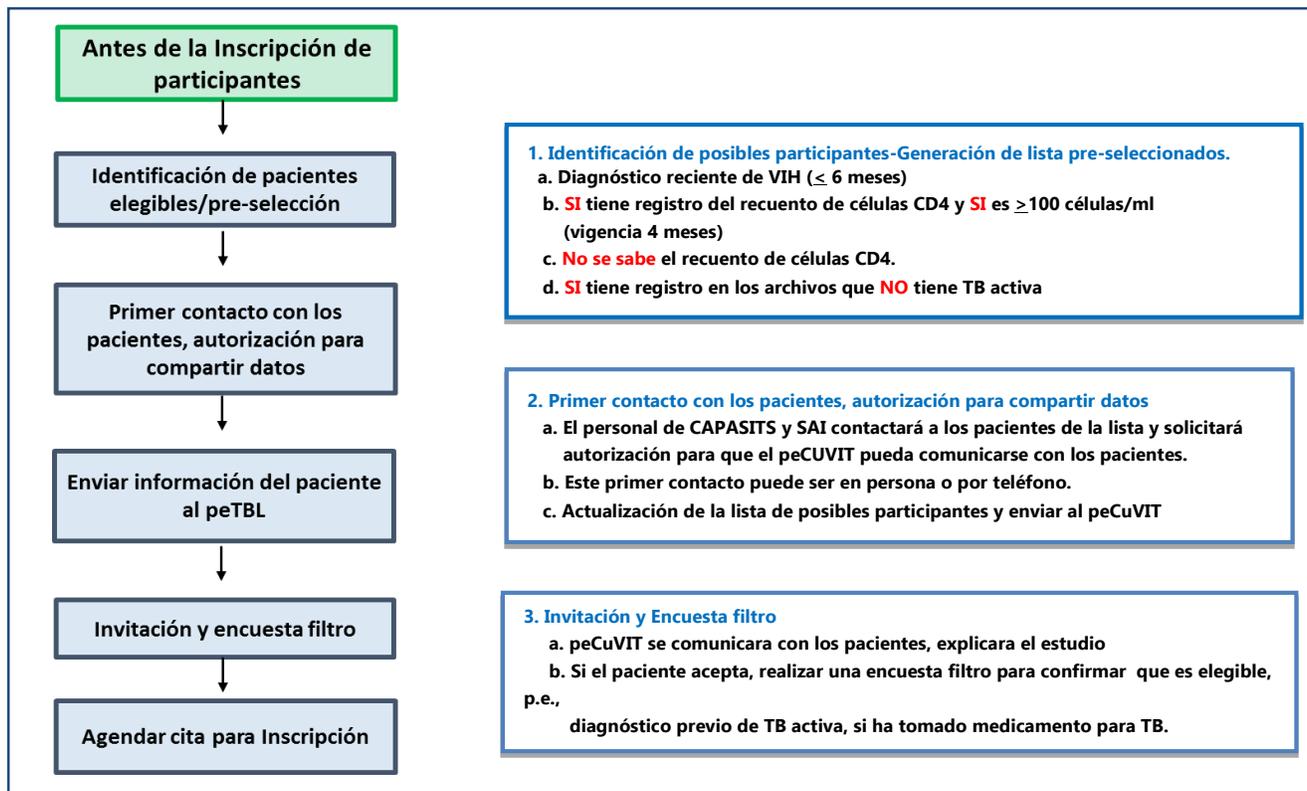
Figura 1. Cálculo del tamaño de la muestra

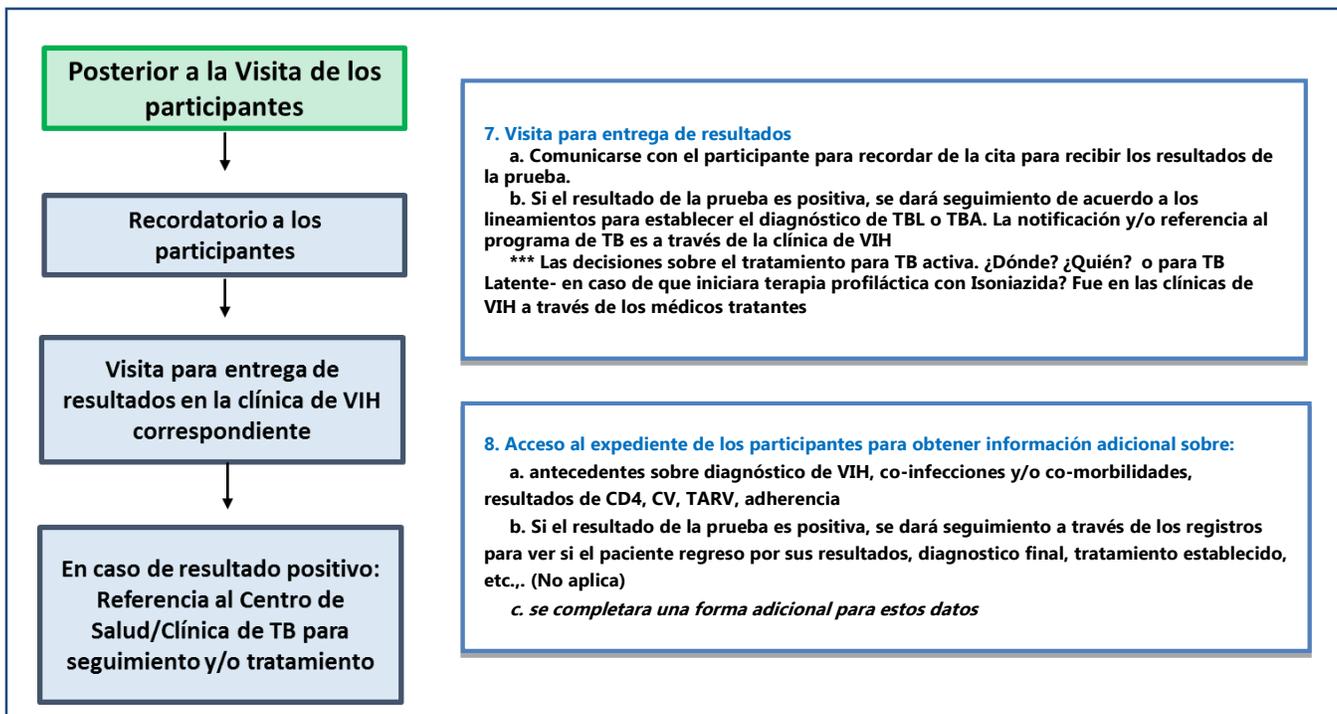
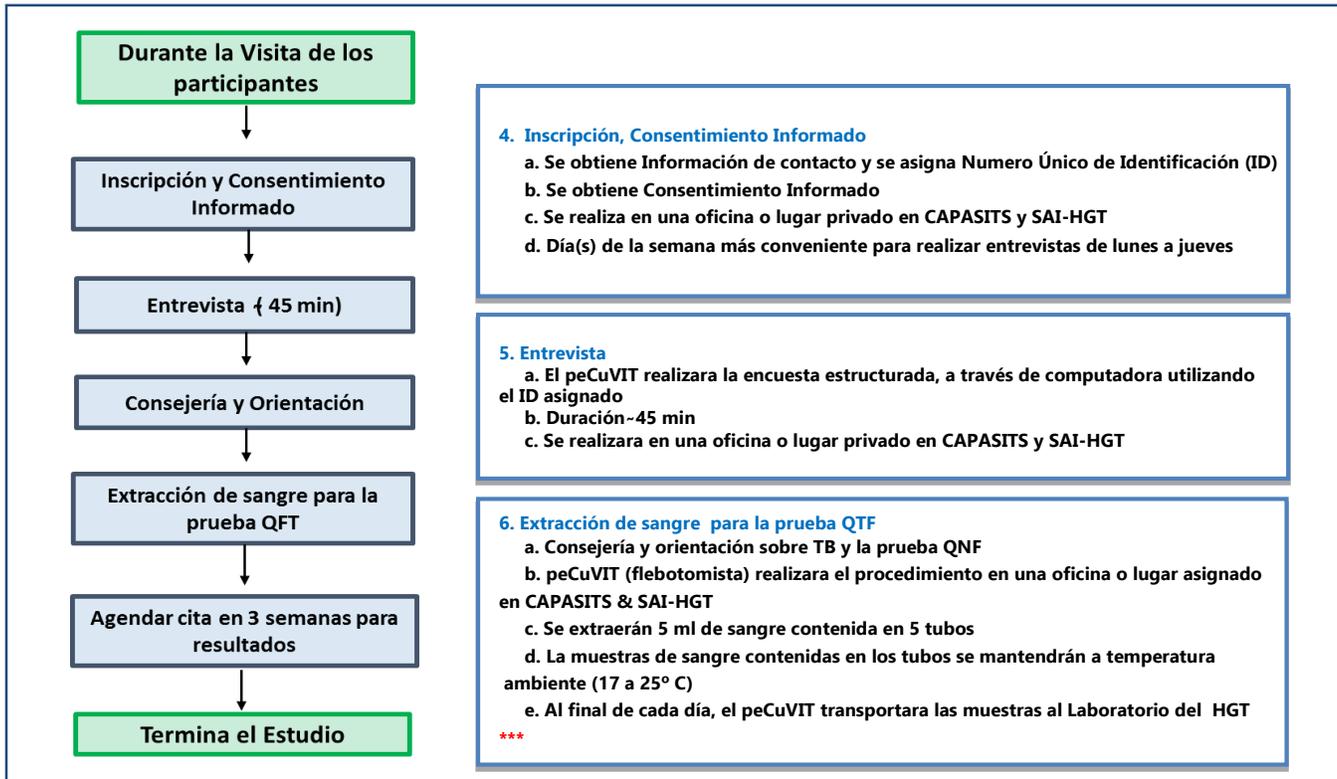


d. Identificación de participantes y proceso de reclutamiento

La selección de los participantes fue a conveniencia, a través de los directores de las clínicas que identificaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de elegibilidad. Posteriormente, los trabajadores sociales de cada clínica, hicieron contacto con los pacientes para explicarles sobre el proyecto. Si aceptaban participar, entonces se obtuvo el consentimiento de información de contacto de los pacientes (véase Anexo 2), y se avisó a un miembro del equipo de investigación para concertar una cita con el paciente en las instalaciones de la clínica donde fue identificado o la clínica de preferencia para el paciente (Véase Figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo de procedimientos utilizados para el reclutamiento e inscripción de participantes





e. Entrevista e instrumento de recolección de datos

Los pacientes elegibles acudieron a dos visitas. Durante la primera visita, se realizó una encuesta filtro (véase Anexo 6) para confirmar que es elegible y se dio lectura al consentimiento informado (véase Anexo 7) donde se le explicó sobre el propósito, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio y, si el paciente aceptaba participar, entonces firmaba su consentimiento y se le asignaba un número de identificación único (ID) para proteger la confidencialidad del participante. Posteriormente, se procedió con la entrevista, que tuvo una duración de 40 minutos aproximadamente y se realizó en una sala privada en la clínica correspondiente.

Para la encuesta (véase Anexo 8) se utilizó un software que es una tecnología para realizar entrevistas personales asistidas por computadora (CAPI-*por sus siglas en inglés*) (software QDS por Nova Research, Inc.). Las ventajas de utilizar CAPI sobre las entrevistas a papel y lápiz, son las siguientes: *a)* los datos están disponibles para el análisis casi tan pronto como la entrevista se completó, *b)* el programa guía al entrevistador a través de códigos de salto y comprobaciones de coherencia, y *c)* el programa puede identificar a los participantes cuyas respuestas fueron positivas a las preguntas de los síntomas de TB y señalan al final si el paciente debe recibir una referencia con su médico tratante en la clínica de VIH para completar su examen físico y descartar TB activa.

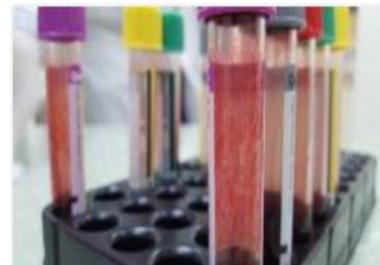
La encuesta incluyó variables sociodemográficas (p.e., edad, sexo, estado civil, ocupación, educación, vivienda, ingresos), así como información sobre factores de riesgo en personas con VIH que predisponen la presencia y/o desarrollo de tuberculosis (uso de drogas y alcohol, prácticas sexuales de riesgo, etc.); estatus del VIH (categoría de transmisión, la duración del diagnóstico, recuento de CD4 o la carga viral, tipo de tratamiento ARV, tratamientos previos), y otros factores de riesgo para la tuberculosis (tabaquismo, coinfecciones y comorbilidades; historial de exposición y la presencia de síntomas relacionados con la tuberculosis).

f. Prueba diagnóstica de infección por *M. tuberculosis*

Al terminar la entrevista, se realizó la extracción de sangre para la determinación de liberación de interferón gamma QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) y QuantiFERON®-Plus (QFT-Plus), las cuales fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología del Hospital General de Tijuana.



El proceso para realizar las pruebas de QFT se llevó a cabo en 3 etapas, la primera etapa consistió en la extracción sanguínea (5 ml), en la cual se utilizaron 5 tubos (1 ml c/u): tubo rojo (antígeno de TB), tubo verde (antígeno TB2), tubo amarillo (antígenos TB2), tubo gris (nulo) y tubo morado (mitógenos). Posteriormente cada muestra se mezcló y se almacenó a temperatura (17-25°C) para su transporte. Una vez en el laboratorio del HG las muestras se colocaron en una incubadora a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 18 a 24 horas. Transcurrido dicho periodo, se centrifugaron y se almacenaron a 4°C hasta su procesamiento (< 28 días). La segunda etapa consistió en el procesamiento de las muestras, cabe mencionar que para completar el estudio se requirieron 7 platos, cada uno de estos se procesó hasta completar entre 14 a 16 muestra. Y finalmente la tercera etapa, el análisis de los resultados donde para su interpretación se tomó como referencia los lineamientos establecidos por la prueba, para así generar los resultados.



Un algoritmo de ordenador compara los niveles de IFN- γ para determinar si la muestra es positiva, negativa o indeterminada.

El responsable del laboratorio entregó los resultados de las pruebas de QFT al coordinador del estudio y también se proporcionó reportes de laboratorio electrónico o impreso a los directores de las clínicas de VIH para que se entregaran a los pacientes. Al inicio del estudio,

en los reportes que se entregaron a las clínicas se elaboraron personalizados y dirigidos a cada paciente por lo que se incluyó su nombre, sin embargo, por indicación de las autoridades del programa, se decidió utilizar un número de identificación en lugar del nombre. Este cambio se aplicó a partir de la segunda placa. Los resultados se entregaron al paciente de manera confidencial por su médico, y si el resultado fue positivo, el médico dio seguimiento al paciente para su estudio de laboratorio y determinar si era candidato para recibir terapia profiláctica con isoniazida.

Todos los participantes dispusieron de materiales educativos sobre TB y la prueba QFT (Véase Anexo 15) y se les informó que regresaran por sus resultados de la prueba después de tres semanas con su médico de VIH. A cada participante, se le entregó la cantidad de \$70.00 pesos como apoyo con el gasto del transporte necesario para las visitas relacionadas con esta investigación.

Al final del estudio, se revisaron los expedientes médicos de los participantes para conocer el historial clínico de VIH de los participantes; se revisó la fecha de diagnóstico del paciente, régimen TARV, presencia de co-infecciones y su tratamiento, así como de otras enfermedades no infecciosas. El permiso para el acceder a los registros VIH de los participantes, fue aprobado por el comité de bioética y también se obtuvo a través del consentimiento informado, y en coordinación con el responsable del programa de VIH del estado y los médicos responsables de las clínicas de VIH.

g. Plan de análisis

La variable dependiente es la presencia de infección con *M. tuberculosis*, la cual para fines de este estudio, se define con presencia de infección cuando la prueba QFT-GIT es positiva siguiendo los criterios establecidos en los lineamientos: Antígeno TB – Nulo (UI/ml) ≥ 0.35 y $\geq 25\%$ del valor nulo; Nulo (UI/ml) ≤ 8.0 (Véase criterios para prueba positiva en Anexo 29).

Las variables independientes primarias son sociodemográficas, clínicas, historia de la infección por VIH, antecedente de tratamiento ARV, diagnóstico/s clínicos previos y factores de riesgo relacionados con tuberculosis.

Se realizó un análisis descriptivo para determinar la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en personas con VIH, y para describir las variables independientes.

Para variables categóricas se utilizaron frecuencias y proporciones expresadas en porcentajes; y para las variables continuas medidas de tendencia central y dispersión. Para variables continuas con una distribución normal se utilizará la media con su desviación estándar. Además de calcular la prevalencia de la infección por *M. tuberculosis* en personas con VIH en Tijuana, se identificaron los factores asociados con la infección.

Se utilizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para covariables categóricas y *t-students* para covariables continuas. Primero se realizó un análisis bivariado para identificar la asociación entre las covariables con el estatus de QFT. Posteriormente, el modelo multivariado se desarrolló usando un procedimiento manual donde todas las variables de interés que alcanzaran un nivel de significancia de <10% en el análisis bivariado se consideraron en forma escalonada a partir de las variables con un mayor valor de P. La prueba de razón de verosimilitud se realizó para comparar los modelos, utilizando un nivel de significancia del 5% y seleccionar las variables para incluirlas en el modelo final. Se utilizó el paquete estadístico STATA 11.

2.4 Consideraciones éticas de la investigación

El presente estudio se realizó en personas mayores de 18 años, con diagnóstico reciente de VIH que reciben atención médica en las clínicas de CAPASITS y el SAI- HGT, y que aceptaron participar en el estudio. La dignidad y bienestar de los individuos que participaron en la investigación fueron estrictamente protegidas de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki; además de su privacidad como sujetos en investigación.

Se solicitó la revisión de este protocolo el 15 de octubre de 2015, antes de establecer contacto con los pacientes, de realizar las encuestas, y/o pruebas de laboratorio, al Comité de Bioética de la Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos, de acuerdo a sus lineamientos para la protección de la información y confidencialidad en estudios de investigación.

El protocolo fue revisado y el Comité de Bioética emitió la carta de aprobación condicionada el 2 de diciembre de 2015. En la carta, se describe las observaciones y/o recomendaciones las cuales fueron atendidas inmediatamente y se obtuvo el fallo final de aprobación el 4 de diciembre de 2015 (Véase Anexo 7a).

Todos los participantes del estudio fueron reclutados al asistir a las instalaciones y servicios de ambas unidades, se les informó acerca de los objetivos del estudio, el método de recolección de la muestra e información, así como los riesgos y beneficios que tendrían al participar, aunado a esto se les solicitó su participación voluntaria y se les presentó el formato del Consentimiento Informado para obtener su aprobación. Los participantes se quedaron con una copia del CI para su conveniencia y tener la información sobre el estudio en el cual participó.

3 PROCESO DE PLANEACIÓN, CAPACITACIÓN E IMPLEMENTACIÓN

3.1 Reuniones de Planeación

a. Reunión en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana

En el mes de octubre 2015, se llevó a cabo una reunión para continuar con la logística de la implementación estudio y del protocolo para el procesamiento de las muestras para las pruebas de determinación de liberación de IFN- γ . A esta reunión asistieron representantes de Qiagen, Inc., quienes realizaron una presentación de actualización sobre QFT-GIT y QFT-Plus, y revisaron el equipo que se utilizó para realizar dichas pruebas. Como parte de esta reunión se acordó elaborar un convenio de colaboración entre la CSFMEU y QIAGEN, Inc., con la finalidad de recibir el apoyo con los tubos y los kits necesarios (n=100) para la elaboración del proyecto.



b. Reunión con los asesores externos, Co-investigadores y el equipo de investigación

El 28 de octubre se realizó una reunión en la oficina de Tijuana de la CSFMEU, con la finalidad de discutir con el equipo de investigación y con los co-investigadores acerca del protocolo del estudio y de programar el entrenamiento para los químicos que procesaran las pruebas de QFT-GIT y QFT-Plus. En esta reunión se presentó el diseño del estudio y los protocolos. También, y se llegó a los siguientes acuerdos:

- El personal del CAPASITS o del SAI será el primer contacto con los pacientes para invitarlos a participar en el estudio, y les solicitará a los participantes permiso para compartir su información de contacto con el personal del estudio.
- El conteo de células CD4 deberá tener una vigencia de ≤ 4 meses.
- Serán elegibles los pacientes que al momento del estudio no se conoce su conteo de células CD4, pero que tengan una cita en la clínica de VIH para realizarse la prueba. Sólo en caso de que el resultado sea menor a 100 cel/mm^3 , los datos no se utilizarán para el análisis final del estudio.

- Se obtuvo el consentimiento por parte de los médicos de CAPASITS y de SAI-HGT para tener acceso al expediente y obtener información de relevancia clínica de los pacientes que participan en el estudio.

3.2 Capacitación y Entrenamiento del Equipo de Investigación

a. Capacitación sobre la prueba QFT-GIT y QFT-Plus

El 6 de noviembre de 2015, en el laboratorio de microbiología del HGT se realizó el entrenamiento para el proceso de extracción de sangre, manejo, transporte y procesamiento de las muestras de sangre para las pruebas de QFT-GIT y QFT-Plus. El entrenamiento fue facilitado por el Q. Jacobo Zúñiga de Qiagen, Inc. Se entregó el manual y otros documentos que ayudaron a seguir el protocolo adecuadamente y de manera muy estricta, para evitar resultados “indeterminados” debido a mala técnica en algún punto desde el momento de extraer la sangre, depositarlo en los tubos, temperatura inadecuada, tiempos de espera entre la extracción y la incubación, transporte de la muestra, tiempo de incubación.



b. Capacitación y entrenamiento al personal del equipo de investigación

El personal del equipo de investigación también recibió una capacitación especial donde se abordaron todos los aspectos teóricos y de implementación del estudio: diseño y protocolo del estudio de investigación; técnica para la extracción de sangre, manejo, y transporte de las muestras, almacenamiento y procedimientos para el procesamiento de la prueba QFT; consideraciones éticas y protección de los sujetos participantes en

investigación y la importancia del consentimiento informado. Se realizaron dos capacitaciones dirigidas para el equipo que está colaborando en cada sitio, la primera se realizó el 11 de noviembre de 2015 en CAPASITS, y la segunda, el 22 de diciembre en el centro SAI del Hospital General de Tijuana.



3.3 Elaboración y Desarrollo de Protocolos

a. Elaboración de formatos, protocolos y manual de procedimientos

Desde agosto de 2015, se inició el proceso de elaboración del protocolo, además, al tener conocimiento que el estudio fue adjudicado a la Comisión de Salud Fronteriza, se mantuvo comunicación con el Director de CAPASITS y el Director del Centro SAI de VIH de HGT. Se elaboró el manual de procedimientos para la toma de muestra de sangre, manejo, almacenamiento, transporte y procesamiento de las muestras para la prueba QFT. También desarrollaron los manuales de procedimientos operativos para el llenado adecuado de los formatos y dejar el proceso estandarizado.

Durante el proceso de implementación del estudio se realizaron varias modificaciones y adaptaciones de acuerdo a las necesidades y observaciones durante el trabajo diario. Además, algunos documentos se utilizaron impresos y posteriormente se realizó la captura de los datos, ya que el propósito fue tener la información de manera electrónica para facilitar el análisis y la revisión de los datos. Los archivos se encuentran protegidos con una clave que solo el personal del estudio tiene acceso. (véase en la sección Anexos la lista de formatos y manuales).

b. Nombre corto y diseño del logo para identificación del estudio

Como parte del proceso de organización e implementación del presente estudio, por sugerencia de los asesores externos y por confidencialidad de los participantes, se acordó que sería conveniente establecer un nombre corto y/o logo para identidad del estudio con los participantes sin revelar su propósito de manera explícita o identificar a la población objetivo. El equipo de investigación presentó tres propuestas, las cuales se enviaron a los asesores y el resto del personal que forma parte de este estudio para retroalimentación y solicitar su opinión. El diseño seleccionado se utilizó en todos los formatos y documentos del estudio. El nombre y/o logo corto es: ***Cuidado de VIH Integrado con Tuberculosis.***

4 RESULTADOS

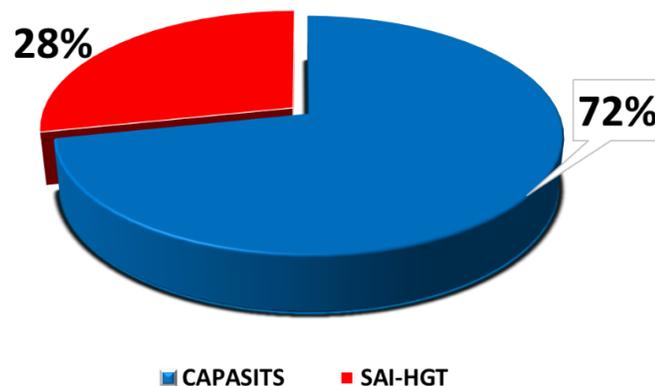
4.1 Descripción de las características de los participantes

a. Características sociodemográficas

Al inicio del reclutamiento para este estudio, los directivos de la clínicas de VIH/Sida identificaron 180 pacientes que por criterios de inclusión eran elegibles para participar (152 pacientes de CAPASITS y 28 pacientes de SAI-HGT). De los pacientes que se tenía la información de contacto, se logró la comunicación con 101, quienes estuvieron de acuerdo y proporcionaron su consentimiento para que una persona del estudio de investigación se comuniquen con ellos. Sin embargo, al conocer más detalles del estudio, y por la falta de disponibilidad de tiempo, dos pacientes decidieron no participar.

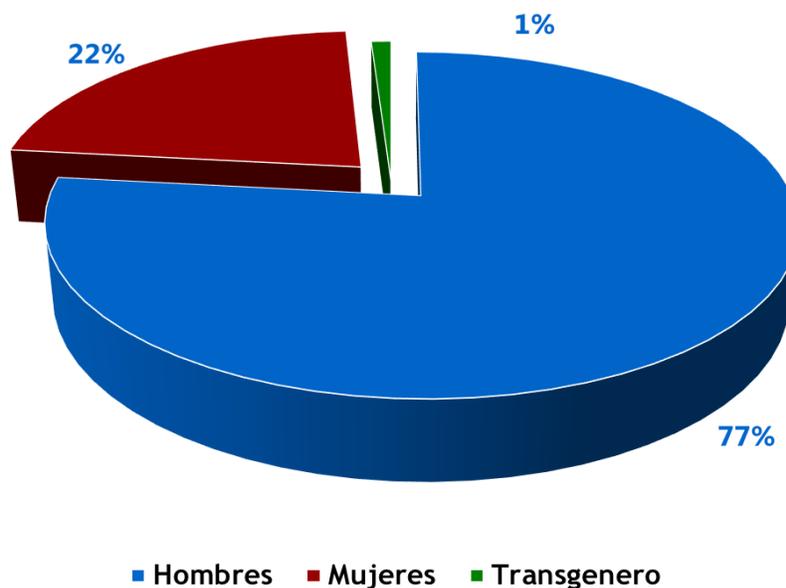
Durante el periodo comprendido entre el 17 de diciembre de 2015 al 19 de mayo de 2016, el número de participantes inscritos en el estudio fue de 99, lo que corresponde a un número mayor de la muestra establecida al inicio de este estudio (n=91). En la Gráfica 1, se muestra la distribución porcentual de los participantes registrados por sitio de inscripción, el 72% (n=71) fueron de CAPASITS y el 28% (n=28) de la clínica SAI – HGT.

Gráfica 1. Distribución porcentual de participantes por sitio de inscripción



El promedio de edad entre los pacientes que participaron fue de 31.73 años (DE=9.8), con un rango de 18 a 62 años. El 77% de los participantes fueron hombres (n=76), el 22% mujeres (n=22) y una persona se identificó como transgénero. La proporción de mujeres que participaron en este estudio, va de acuerdo a lo planteado al inicio del estudio de tener una representación de mujeres de aproximadamente una cuarta parte de la población participante. (Véase Gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución porcentual de los participantes por sexo



Respecto al estado civil de los participantes al momento de la entrevista sólo una tercera parte reportó tener una pareja, ya sea en unión libre (31%) o casados (4%); otro 33% reportó ser soltero y otra tercera parte (31%) estar separado, divorciado o viudo. El 36% reportó tener hijos y el promedio de hijos fue de 4.

El nivel de escolaridad que reportaron los participantes del estudio fue muy variado, sin embargo, en general tomando en cuenta el promedio de estudio preparatoria, el 56% tenía un nivel de educación igual o mayor a preparatoria. (véase Gráfica 3) Específicamente entre los participantes con nivel de escolaridad menor a preparatoria, se encontró que 23 participantes tenían hasta nivel secundaria, cinco participantes tenían primaria y cuatro participantes no tenían estudios. De los participantes sin escolaridad, dos reportaron que no sabían leer o escribir. Cuarenta participantes (40 %) reportaron que tenían estudios hasta nivel preparatoria, 8 nivel técnico o vocacional y 7 tenían estudios universitarios.

Grafica 3. Distribución porcentual de los participantes por nivel de escolaridad

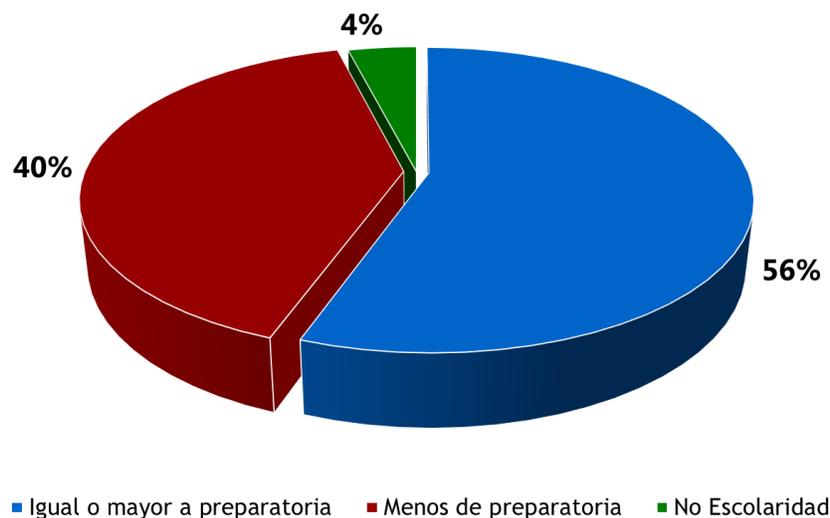


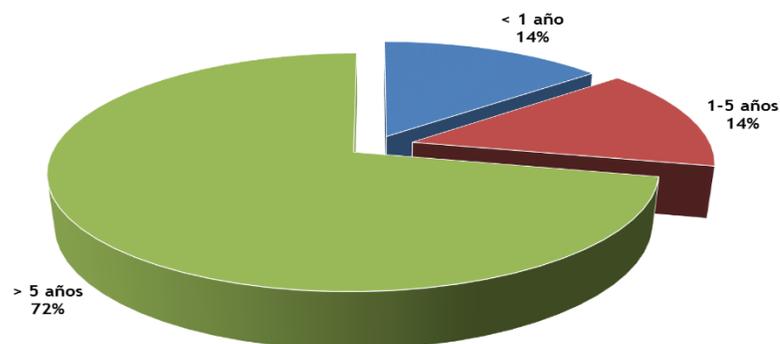
Tabla 1. Distribución porcentual de los participantes por estado de origen

Descripción	Frecuencia	%
Aguascalientes	1	1.0
Baja California	32	32.3
Chiapas	6	6.1
Colima	2	2.0
Ciudad de México	5	5.1
Durango	3	3.0
Estado de México	3	3.0
Guanajuato	2	2.0
Guerrero	5	5.1
Hidalgo	1	1.0
Jalisco	3	3.0
León	1	1.0
Michoacán	5	5.1
Nayarit	1	1.0
Oaxaca	4	4.0
Puebla	2	2.0
Sinaloa	14	14.1
Sonora	4	4.0
Veracruz	4	4.0
Total	98	100

Los participantes respondieron preguntas sobre su lugar de origen y tiempo de residencia, con la finalidad de identificar aquellos que son migrantes y que se considera un factor importante relacionado con la tuberculosis. El 99% de los pacientes que participaron (n=98) reportaron haber nacido en México y un participante en Argentina. De los participantes que nacieron en México, solo la tercera parte (32.3%) reportaron ser originarios del estado de Baja California y en frecuencia le sigue Sinaloa con un 14.1%, Chiapas 6%, Ciudad de México 5%, Guerrero 5%, Michoacán 5%, y en menor proporción vienen de Colima, Durango, Jalisco, Aguascalientes, Nayarit, Oaxaca, etc. (Véase Tabla 1). Respecto al tiempo que de residencia en la ciudad de Tijuana, en el momento de la entrevista, la mayoría (72%) reportó que tenía más de 5 años viviendo en la ciudad de Tijuana, el 14% entre 1 y 5 años (n=14) y el otro 14% reportó que tenía

menos de un año viviendo en Tijuana (ver Gráfica 4). Cabe mencionar el perfil de los pacientes que participaron de parte de CAPASITS y de SAI-HGT, respecto a estas variables no se encontró algún diferencia estadísticamente significativa por sitio de reclutamiento ($p > 0.05$ - análisis no incluido mostrado).

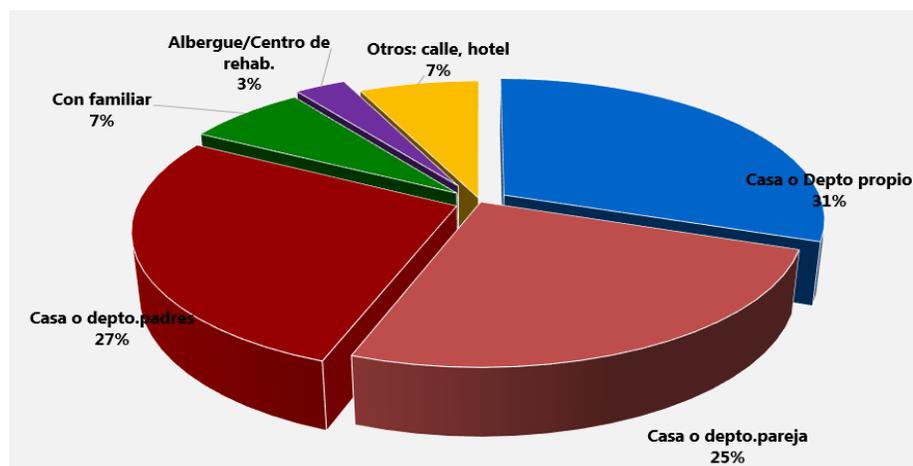
Gráfica 4. Distribución porcentual de los participantes por tiempo de residencia en Tijuana



Respecto a la dinámica transfronteriza y habilidad de cruzar a Estados Unidos, sólo el 45% de los participantes mencionaron que han cruzado a los Estados Unidos alguna vez en su vida; y el 12% ha cruzado al menos una vez en los últimos 6 meses. El 12% de los participantes reportaron que han sido deportados de México a Estados Unidos.

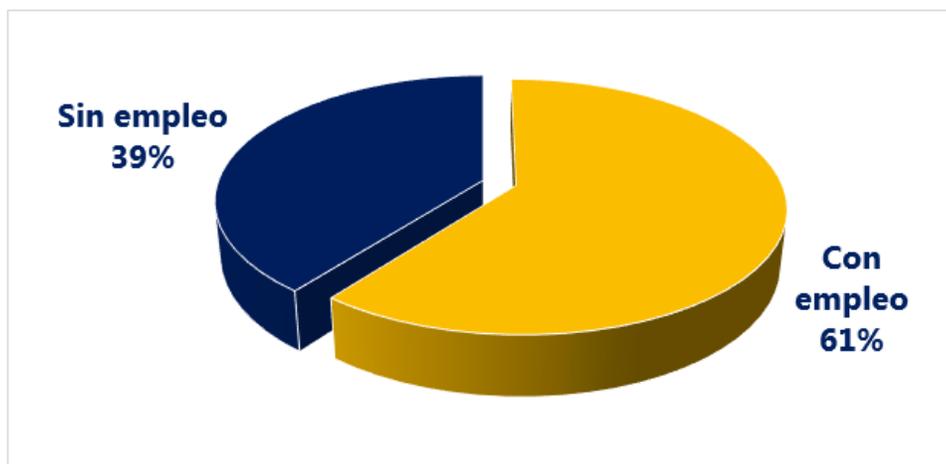
El lugar de vivienda es un factor determinante muy importante cuando se trata de personas que tienen dos condiciones que se favorecen en estados de mayor vulnerabilidad como lo es el VIH y la tuberculosis. La falta de una vivienda estable y que ésta cuente con los servicios mínimos necesarios para el bienestar de los pacientes, puede afectar las condiciones de salud y la progresión rápida de su enfermedad. A los participantes se les preguntó, en qué lugar vivió o durmió la mayor parte del tiempo durante los últimos 6 meses, la mayoría mencionó que tiene un lugar estable donde vivir, por ejemplo, una tercera parte (31%) respondió que en casa o departamento propio, otro 27% reportó que en casa o departamento de sus padres, el 25% en casa de su pareja sexual o esposo(a) y el 7% con un familiar. Sin embargo casi un 10% se encuentra en situación vulnerable respecto a la vivienda ya que 5 pacientes mencionaron vivir temporalmente con un amigo, una persona en casa de huéspedes u hotel, otro en un centro de detención (cárcel), otras dos personas mencionaron que han dormido la mayor parte del tiempo en las calles o en el canal, y 3 personas en un albergue para personas con VIH. Esta distribución se representa en la Gráfica 5.

Gráfica 5. Distribución porcentual por lugar de vivienda en los últimos 6 meses



Para conocer un poco más sobre la situación socioeconómica de los pacientes que participaron en el estudio, se incluyeron preguntas sobre empleo y el tipo de ocupación, así como el ingreso mensual aproximado (véase Gráfica 6). Al preguntarles sobre las diferentes fuentes de ingresos que tuvieron en los últimos 6 meses (los participantes respondieron a más de una opción), más de la mitad reportaron tener empleo tiempo completo (61%) o medio tiempo (15%); el 16% también obtuvo ingresos por reciclaje de latas o botellas, el 7% por tener negocio propio y un 13% recibió apoyo económico por su pareja o esposo(a) o de un familiar (26%). Cabe mencionar que ningún participante reportó tener como fuente de ingreso alguna actividad ilícita como robar, intercambiar sexo por dinero, vender jeringas y/o drogas, o estar a cargo de un picadero. De los participantes que respondieron la pregunta sobre el tipo de ocupación, la más frecuente fue estilista, le sigue empleado, mecánico, jardinero, comerciante, mesero, tapicero, cocinero, chofer y costurero. También reportaron como ocupación ser estudiante y en el hogar.

Grafica 6. Distribución porcentual del empleo de los participantes



Respecto al ingreso mensual promedio, se encontró que una quinta parte de los participantes no cuenta con un ingreso económico (19%) lo cual lo pone en un punto aún más vulnerable y que puede afectar el cuidado y la atención de su salud. El 26% reportó tener un ingreso menor a \$3,000 pesos mensuales, el 22% entre \$3,000 y \$5,000 pesos, el 19% entre \$5,000 y \$10,000 pesos y sólo un 13% tiene más de \$10,000 pesos mensuales.

b. Comportamientos de riesgo y uso de sustancias

Respecto a los comportamientos de riesgo el uso de sustancias es uno de los más importantes ya que pueden ser factores condicionantes o determinantes en el cuidado de las personas con VIH, en la adherencia del TARV o para el desarrollo de infecciones oportunistas como la TB. Como parte de la entrevista se realizó una serie de preguntas para conocer más sobre el uso y consumo de sustancias entre los pacientes con VIH que participaron en el estudio. Respecto al consumo de alcohol, se encontró que en los últimos 6 meses, el 59.6% (n=59) de los pacientes entrevistados consumió bebidas alcohólicas una vez por semana a una vez al mes, 8 participantes reportaron que de dos a 6 veces por semana y uno reportó consumir diario. Sin embargo, al preguntar a los participantes sobre su consumo en el último mes, solo el 33.3% respondió que sí ha tomado bebidas alcohólicas y de estos, 4 participantes comentaron que lo consumen a diario.

Respecto al uso de drogas alguna vez en su vida, menos de la mitad de los participantes reportaron haber utilizado drogas, el uso de marihuana fue la más frecuente con un 41.4% (n=41), le sigue el uso de metanfetaminas con un 36.3% (n=36), 19 participantes han usado cocaína (19.1%), y menos frecuente los tranquilizantes (n=7), éxtasis (n=6), nitrilos de amilo (n=4), barbitúricos (n=4), inhalantes (n=3), y sólo un participante reportó haber utilizado heroína. Con el fin de identificar a los participantes que cambiaron algunos comportamientos de riesgo, con respecto al uso de drogas, y que esto puede estar relacionado con su reciente diagnóstico de VIH, se preguntó también sobre el uso y consumo de drogas en los últimos 6 meses y último mes. (Véase Tabla 2)

Tabla 2. Descripción porcentual del tipo de drogas más frecuentes reportadas entre los pacientes con VIH que participaron en el estudio

	Alguna vez en su vida	Últimos 6 meses	Último mes
Marihuana	41.4%	17.1%	9.1%
Metanfetaminas	36.3%	14.2%	5.1%
Cocaína	19.1%	3.0%	3.0%
Heroína	0.9%	0	0
Tranquilizantes	7.1%	5.1%	4.1%

Cabe mencionar que se observó una disminución en la proporción de participantes que reportaron usar drogas en esos periodos de tiempo. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas y tampoco se indagó sobre la razón en quienes dejaron de usar drogas, podría estar relacionado con el reciente diagnóstico (≤ 6 meses) de la infección con el VIH.

Respecto a la vía de administración de las drogas mencionada arriba, la mayoría fue por inhalación o por fumar, sólo dos participantes reportaron que se inyectaron drogas alguna vez en su vida. En este mismo sentido, se preguntó sobre prácticas inseguras de inyección y ningún participante reportó haber compartido jeringas o utensilios para preparación de drogas. Aunque el uso de drogas aún es frecuente en un tercio de los participantes de este estudio, sólo 11 reportaron que necesitan ayuda para dejar de usar drogas y sólo 3 han recibido tratamiento en los últimos 6 meses.

Entre otros riesgos de exposición y vulnerabilidad para tuberculosis que pueden tener las personas con VIH y que favorece la presencia o desarrollo de la tuberculosis es tener el antecedente de detenciones o haber estado en la cárcel. El 20% de los participantes reportaron que han estado detenidos o en la cárcel alguna vez en su vida y 10 estuvieron detenidos en los últimos 6 meses.

Respecto a las prácticas sexuales de riesgo, el 62.4% de los participantes (n=62) mencionaron tener pareja sexual estable. De estos, sólo el 25.8% (n=16) reportó que utiliza "siempre" condón en sus relaciones sexuales, el 32.2% (n=20) lo usa ocasionalmente y el 40.3% (n=25) mencionó que "nunca" lo utiliza. Treinta y siete participantes reportaron que tenían al menos una pareja casual, de los cuales el 32.4% (n=12) reportó que utiliza "siempre" condón en sus relaciones sexuales, el 43.2% (n=16) lo usa ocasionalmente y el 24.3% (n=9) mencionó que "nunca" lo utiliza.

En cuanto al consumo de alcohol y drogas antes o durante el sexo, sólo un participante reportó que en los últimos 6 meses, ocasionalmente ingiere alcohol antes o durante sus relaciones sexuales. Sin embargo, 9 expresaron haber consumido drogas ocasionalmente

antes o durante el sexo, y 8 personas respondieron que siempre lo hacen. Algunos participantes (n=5) mencionaron que han recibido algo a cambio de sexo (p.e., dinero, drogas, hospedaje, comida o transporte).

c. Descripción de las variables clínicas relacionadas con el diagnóstico del VIH

Los pacientes que participaron cumplieron con los criterios de elección que estaban relacionados con el reciente diagnóstico de VIH, el cual fue establecido por el médico en la clínica de VIH/Sida de acuerdo a sus lineamientos establecidos. En la entrevista se les preguntó si antes de llegar a CAPASITS o al SAI-HGT se habían realizado la prueba de VIH y cuánto tiempo dejaron pasar entre la primera prueba y la visita con el médico. Respecto a esta pregunta el 87.8% (n=87) respondió que menos de un año, lo cual era de esperarse debido a que se inscribió a los pacientes que tenían ≤ 6 meses con el diagnóstico; sin embargo, también se encontró que 10 participantes tenían de 1 a 5 años de haberse realizado la prueba y sólo uno mencionó que se había realizado una prueba hace 5 años. Cabe mencionar que ninguno de los pacientes que participaron había recibido el diagnóstico de VIH por un médico y tampoco habían iniciado TARV previo a su ingreso a CAPASITS o a SAI-HGT.

Todos los participantes mencionaron tener un médico para la atención del VIH y que visitan la clínica cada semana o dos semanas (24.2%), cada mes (36.4%) o cada dos meses (21.2%). Respecto a otros criterios clínicos imprescindibles en el seguimiento de los pacientes con VIH es el conteo de células CD4 y la Carga Viral (CV). En la Tabla 3, se puede observar la distribución porcentual de los niveles de CD4 y de CV por grupo de importancia.

Tabla 3. Descripción de las variables clínicas relacionadas al diagnóstico del VIH en los participantes de estudio

Descripción	n	%
Cuento celular CD4 (cel/mm ³) (n=88)		
• ≥ 500	19	21.6%
• 200 – 499	46	52.3%
• 100 – 200	17	19.3%
• <100	6	6.8%
Carga Viral (copias/ml) (n=84)		
• < 50	6	7.1%
• ≥ 50 - < 10,000	19	22.6%
• $\geq 10,000$ - < 50,000	29	34.5%
• $\geq 50,000$	30	35.7%

En estas variables, también son de importancia para el presente estudio. Debido a que seguimos en espera de las CV y CD4 que realizaron en la clínica de CAPASITS, no se han entregado resultados sólo se presentan los resultados de los pacientes que se realizaron ambas pruebas (n=88 y n=84, respectivamente). El promedio de las células CD4 al momento de la entrevista fue de 372 cel/mm³ (DE=230.3) y de CV de 165,053 (DE=616,104.2).

Respecto al cuidado del VIH que los participantes estaban al momento de la entrevista, el 53.4% reportó que ya había iniciado TARV (véase Tabla 4 para descripción del tipo de ARV). A los pacientes que están con TARV (n=53), se les preguntó si en el último mes, habían realizado cambios en la manera en que se toman los medicamentos ARV que le prescribió su médico de VIH, y el 84.9% (n=38) mencionó que "nunca han realizado cambios a su TARV"; el 11.3% (n=6) "rara vez hace cambios al TARV" y sólo el 3% mencionó que frecuentemente hace cambios al TAVR".

Tabla 4. Descripción de los medicamentos antirretrovirales que reciben los pacientes con VIH en las clínicas clínicas de VIH/Sida en Tijuana (n=53)

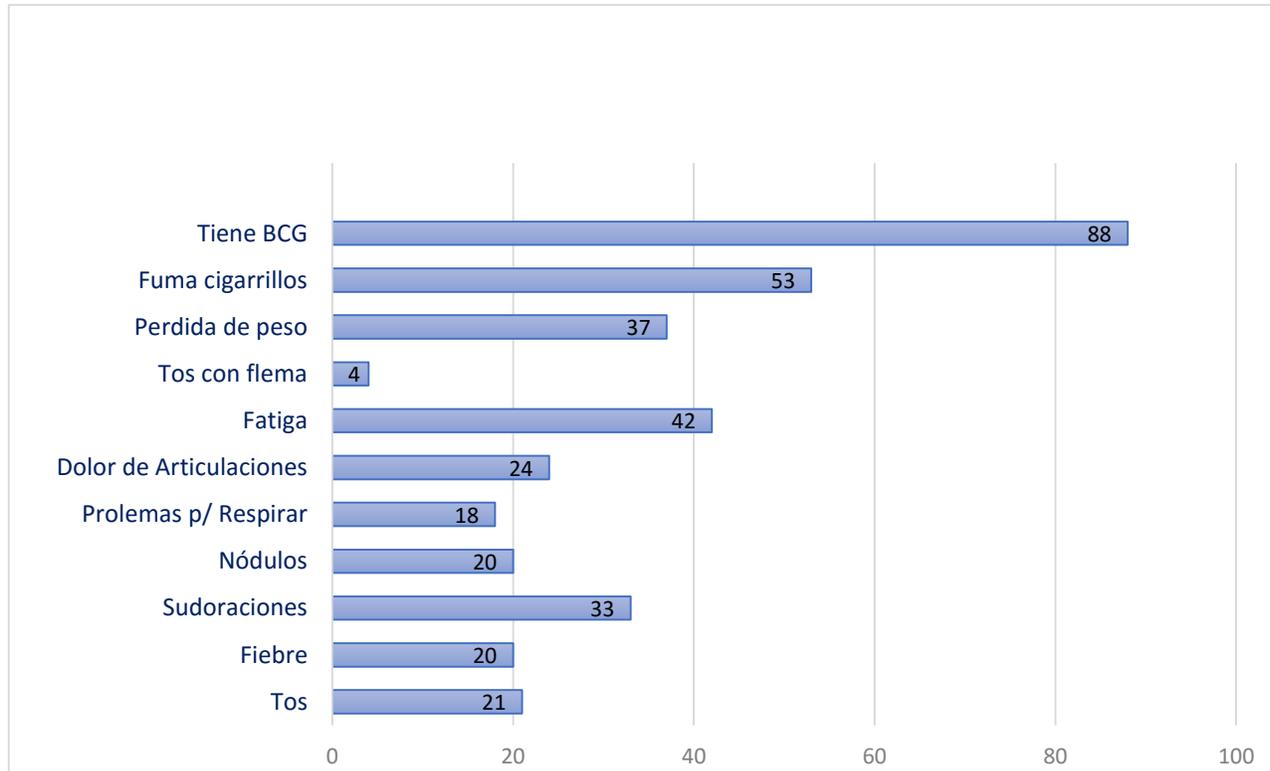
Descripción	n	%
Atripla	39	84.7%
Kivexa	16	34.8%
Efavirenz	16	34.8%
Atazanavir	2	4.3%
Truvada	2	4.3%
Lisonavir	1	2.2%

Entre otras condiciones clínicas que los participantes reportaron fue el antecedente de infecciones de transmisión sexual (ITS), el 16.2% ha tenido al menos una ITS, entre las cuales se reportaron sífilis (n=6), virus del papiloma humano (n=4), herpes (n=2), gonorrea (n=2), hepatitis C (n=1) y condilomas (n=1). También se encontró la presencia de otros factores que incrementan el riesgo de TB activa en los pacientes entrevistados: 3 personas estuvieron en contacto con una persona infectada, 21 son residentes o empleados de alto riesgo, o son usuarios de sitios concurridos, 2 han usado drogas inyectadas y 2 tienen diabetes.

d. Descripción de características clínicas y síntomas relacionados a la TB

A todos los participantes se les realizó un cuestionario filtro para asegurar que los pacientes tenían criterios de inclusión. Por ejemplo, no tener antecedente de TB o de haber recibido tratamiento para TB latente o activa. Así mismo, descartar en el momento de la entrevista y la presencia de tuberculosis activa. De los síntomas y signos de importancia para TB y que fueron la base para identificar a los pacientes que necesitaban ver a su médico primero antes de inscribirse, se encontró que la presencia de fatiga o cansancio fue la más común (42.4%), le sigue pérdida de peso (37.3%), sudoraciones (33.3%), artralgias (24.5%) y fiebre (20%). En la Gráfica 7, se puede observar la descripción de todos los síntomas de la escala para identificar signos y síntomas sugestivos de TB.

Gráfica 7. Descripción de características clínicas y síntomas relacionados a la TB en los pacientes con VIH que participaron en el estudio



Respecto a algunos antecedentes de importancia de pruebas de tamizaje anteriores para el diagnóstico de TB o si estuvieron en contacto con alguna(s) personas con la enfermedad activa, se les preguntó si alguna vez se han realizado la prueba de piel de TB (i.e., PPD) y sólo 9 participantes respondieron que sí, y de estos, 7 respondieron que la prueba fue negativa, 1 no sabe, 1 indeterminado. Cinco se la realizaron en México y 4 en Estados Unidos. Algunos (n=4) se han realizado la prueba en sangre, y mencionaron que el resultado fue negativo y la otra persona no sabe. También reportaron haberse realizado radiografía de tórax (n=14). Es importante resaltar que una tercera parte de los participantes han conocido a alguna persona con TB activa, por lo que están familiarizados con la enfermedad, entre estos conocidos se encuentran 8 que son familiares. (véase Tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes de pruebas de diagnóstico para TB y exposición en los pacientes con VIH que participaron en el estudio (n=99)

Descripción	n	%
Alguna vez le han hecho la prueba de piel de TB**	9	9.1%
Alguna vez le han hecho una prueba de sangre de TB	4	4.0%
Alguna vez le han realizado una Rx de pulmones	14	14.1%
Alguna vez ha conocido a alguien con TB activa	31	31.3%
Alguien de su familia ha tenido TB activa	8	8.1%

e. Descripción de las percepciones y conocimiento sobre TBL en los participantes

Es importante conocer la percepción que tienen los pacientes que participaron en el estudio sobre la TB latente, esto puede influir en la manera en que las personas cuidan su salud y también que tan conscientes están de que existe la infección y que tienen el riesgo de estar expuestos o de desarrollar la enfermedad activa por su condición de vulnerabilidad. Los participantes respondieron una serie de preguntas que exploran su opinión sobre la enfermedad, y si se consideran en riesgo de padecerla, también si en caso de resultar con una prueba positiva compartirían el resultado con su familia y estarían dispuestos a tomar el tratamiento por 6 a 9 meses.

En la Tabla 6 se describe el detalle de las preguntas sobre percepciones. En general, se encontró que aún existe confusión y falta de conocimiento entre los pacientes con VIH sobre la TB. Por ejemplo, respecto a la definición de infección de la TB latente, sólo dos terceras partes de los participantes respondieron correctamente a que las "Personas puedan tener la bacteria de la Tuberculosis en su cuerpo como si estuviera dormida, y no en la forma activa de enfermedad"; en esta misma pregunta, 25 pacientes respondieron que "no saben" y 8 lo hicieron de manera incorrecta. En este mismo sentido, se encontró un resultado similar respecto a la pregunta "Personas con TB inactiva (latente) puede pasarle la enfermedad a otra persona", ya que sólo 34 pacientes respondieron correctamente con "no", 24 respondió que "no sabe" y 41 respondieron que si se puede

transmitir, lo cual no fue correcta esa respuesta. Se puede observar que también existe falta de información entre los participantes respecto a la eficacia del tratamiento para la TB, ya que un 30% de los participantes aún considera que la TB no se puede curar. Estos resultados permiten observar una oportunidad para reforzar la información y educación de los pacientes con VIH, respecto a una de las enfermedades que los pueden afectar seriamente y que puede ser mortal si no se atiende a tiempo.

Tabla 6. Percepciones y conocimiento sobre TB latente en los pacientes con VIH que participaron en el estudio (n=99)

Variable	Total		
	No	Si	No Sabe
Personas puedan tener la bacteria de la Tuberculosis en su cuerpo como si estuviera dormida, y no en la forma activa de enfermedad	8	66	25
Personas con TB inactiva (latente) puede pasarle la enfermedad a otra persona?	34	41	24
Personas pueda pasarle la TB a otra al compartir trastes, botellas o un cepillo de dientes?	26	60	13
La TB puede pasarse de una persona a otra por medio del aire?	35	53	11
Se puede curar la TB con medicinas	12	70	17
Sabe si hay una vacuna disponible en México contra la TB pulmonar?	35	15	49
Qué tan grave es ser diagnosticado con TB (ref=Algo grave/Muy grave)		93	
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a sus familiares	11	88	--
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a su pareja sexual? y/o amigos	5	92	1
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a sus amigos?	48	50	1

Por otro lado, se preguntó también sobre las intenciones de los participantes de iniciar y completar el tratamiento para TB ya sea activa o latente y preparar al paciente con orientaciones dirigidas de acuerdo a sus necesidades, es decir, de acuerdo al nivel de cada paciente para entender y aceptar una co-infección ya que necesitará un plan de tratamiento conjunto con su TAVR. En la Tabla 7, donde se describe cada una de las preguntas que se realizaron a los participantes, se puede observar que en general todos los pacientes se muestran interesados en cuidar su salud y estarían dispuestos a tomarse el medicamento que les sea indicado para atender la TB.

La pregunta más importante y que no todos respondieron "si" (n=71) es "*¿Estaría Ud. dispuesto a venir cada día por su medicamento durante 6 meses o más?*", de acuerdo a los

lineamientos del programa de TB, es necesario que el paciente acuda a su clínica de salud por el medicamento de TB todos los días o que un promotor lo visite en su domicilio. Esto tiene implicaciones que impactan la adherencia en el tratamiento de TB. Aunque el 100% de los participantes respondieron que “si” estarían dispuestos a acudir a la clínica de CAPASITS o de SAI por su medicamento, una tercera parte de los paciente “no” estarían dispuestos a visitar la clínica de salud todos los días por 6 meses.

Tabla 7. Intenciones de iniciar y completar tratamiento para TB de las personas con VIH

Variable	Total		
	No	Si	No Sabe
Si su médico le dijera que usted tiene TB activa (esto es, que usted ha desarrollado la enfermedad), ¿acudiría a los servicios de salud para recibir el tratamiento?	0	99	-
Si su médico le dijera que usted tiene TB Latente ¿acudiría a los servicios de salud para recibir el tratamiento?	0	99	-
¿Estaría Ud. dispuesto a venir al CAPASITS, a la clínica de VIH de Hospital General o a un Centro de Salud por su medicina?	0	99	-
¿Estaría Ud. dispuesto a venir cada día por su medicamento durante 6 meses o más?	21	71	1
Si tuviera que tomar medicamento cada día por 6 meses, ¿qué tan probable sería que Ud. complete su tratamiento? (Si=probable/muy probable vs. No=imposible)	1	95	-
Si Ud. tuviera que tomar diariamente un medicamento por 6 meses, ¿aceptaría que una persona observara ese proceso?	5	94	-

4.2 Estimación de la prevalencia de infección por *M. Tuberculosis*

Se realizó la prueba de sangre QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (GFT-GIT) para determinación de liberación de interferón gamma para detectar la infección *Mtb*, a todos los participantes (n=99). Del total de las pruebas realizadas, en 32 pacientes el resultado fue positivo (32%), lo cual corresponde a una tercera parte de los participantes en este estudio. Sesenta y cuatro pacientes resultaron negativos (65%) y 3 tuvieron un resultado indeterminado. Los resultados de las pruebas estuvieron disponibles a las 3 semanas de haberse realizado y se les entregaron a los participantes a través de su médico de VIH de cada clínica. Cabe mencionar que de acuerdo a lo establecido en el protocolo de esta investigación y, por acuerdo con los directivos del programa de TB y VIH/SIDA, el personal del estudio CuVIT realizó la entrega de los resultados de las pruebas de QFT a cada clínica

y el seguimiento de los pacientes fue por parte del médico tratante en la clínica de VIH correspondiente.

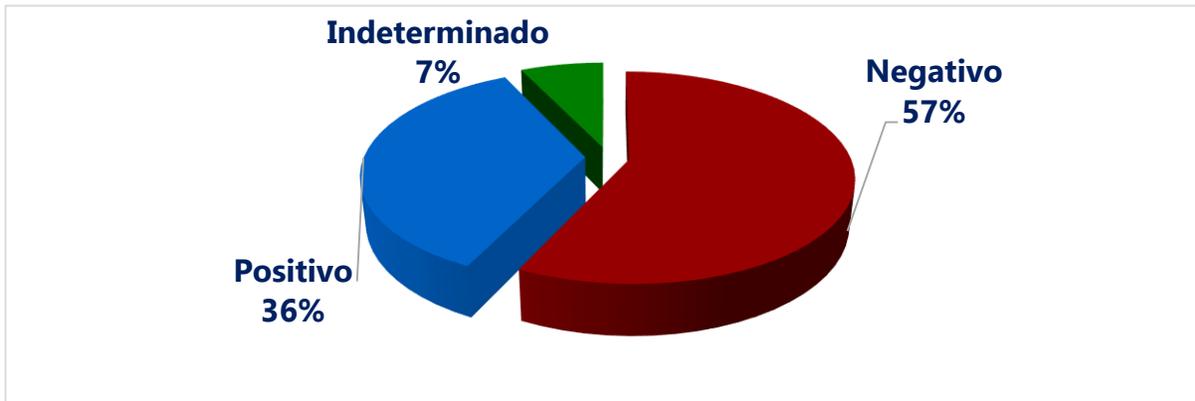
Gráfica 8. Prevalencia de infección por *M. Tuberculosis*



Gráfica 9. Prevalencia de infección de *M. Tuberculosis* en personas con VIH que reciben su atención médica en CAPASITS



Gráfica 10. Prevalencia de infección de *M. Tuberculosis* en personas con VIH que reciben su atención médica en SAI-HGT



Como se puede observar en las gráficas anteriores (véase Gráfica 9 y 10), la prevalencia de infección por *M. tuberculosis* fue muy similar tanto en ambas clínicas en CAPASITS como en HGT (31% vs. 36%, $p > 0.05$), no hubo diferencia estadísticamente significativa por sitio de inscripción. En CAPASITS, se encontraron 22 pacientes con pruebas QFT positivas y 1 indeterminada, y en SAI-HGT, se encontraron 10 pacientes con prueba QFT positiva y 2 indeterminadas.

Es importante mencionar que se realizaron las pruebas de QFT a todos los pacientes que fueron referidos para el estudio por ser identificados como casos nuevos de VIH y que acudieron a la clínica de VIH/Sida para realizarse las pruebas para el conteo de células CD4 y CV. Como se mencionó anteriormente, por estrategia para el reclutamiento, en ese mismo día se tomaron las pruebas de QFT. De los pacientes inscritos y que siguieron este proceso, se reportaron 6 pacientes con conteo de células CD4 < 100 cel/mm³, por lo que fueron excluidos para el análisis final (véase Tabla 8). A pesar de que los 6 pacientes resultaron con nivel bajos de CD4, se obtuvieron los siguientes resultados de la prueba QFT: 1 positivo, 3 indeterminados, y 3 negativos.

Tabla 8. Descripción de los resultados de las pruebas QFT-GIT y QFT-Plus de los casos “no elegibles” para el análisis final por tener un conteo de células CD4 <100 cel/mm³

CD4 cel/mm ³	QFT-TB Gold	QFT- TB Plus	Comentarios
5	Positivo	Positivo	Prueba se realizó 2 veces
6	Indeterminado	Indeterminado	
61	Indeterminado	Indeterminado	
92	Negativo	Negativo	La prueba se realizó dos veces
94	Negativo	Negativo	
17	Negativo	Positivo	Se procesó 2 veces

Es pertinente mencionar nuevamente que la prueba de QFT, es una prueba para la determinación de liberación de IFN- γ y su eficacia disminuye en personas con VIH cuando el recuento células CD4 es inferior a 100 células/mm³, debido a los bajos niveles de IFN- γ . Aunque estas pruebas tienen mayor especificidad en comparación con otras pruebas, existe el riesgo de un falso negativo o resultado indeterminado. En estos casos se recomienda repetir las pruebas y continuar con una radiografía de tórax, de acuerdo al protocolo para descartar TB activa, ya que un resultado negativo en personas con VIH en estas condiciones de inmunosupresión no se descarta una infección por *M. tuberculosis*.

En la Tabla 9, se muestra la lista de los participantes que tuvieron que ser excluidos del análisis final, debido a que no se obtuvieron los resultados del conteo de células CD4 a tiempo. Los resultados de las pruebas de QFT en estos pacientes fueron: 3 QFT-positivo; 1 indeterminado, y 3 QFT-negativos. No se registró alguna prueba “indeterminada” por técnica inadecuada.

Tabla 9. Resultados de las pruebas QFT-GIT y QFT-Plus de los casos "no elegibles" para el análisis final por falta del recuento de células CD4

ID	CD4 cel/mm3	QFT-TB Gold	QFT- TB Plus	Comentarios
C059	N/A	Positivo	Positivo	Prueba se realizó 2 veces
C068	N/A	Indeterminado	Indeterminado	
C067	N/A	Positivo	Positivo	
	N/A	Positivos	Positivos	
C061	N/A	Negativo	Negativo	Se sugiere tomar una Rx Tórax para descartar infección por M tuberculosis
	N/A	Negativo	Negativo	
	N/A	Negativo	Negativo	

Es importante resaltar que la actitud de todos los participantes en general fue muy buena para iniciar un tratamiento en caso de ser necesario para la TB activa o latente. Aceptarían acudir para acudir a la clínica por su medicamento, aunque para algunos todavía es un reto el transporte, tiempo y personal para monitorear la adherencia al tratamiento.

Tabla 10. Intenciones de iniciar y completar tratamiento para TB latente en las personas con VIH que tuvieron un resultado positivo de la prueba QFT (n=29)

Variable	n	%
Si su médico le dijera que usted tiene TB Latente ¿acudiría a los servicios de salud para recibir el tratamiento?	29	100 %
¿Estaría Ud. dispuesto a venir al CAPASITS, a la clínica de VIH de Hospital General o a un Centro de Salud por su medicina?	29	100 %
¿Estaría Ud. dispuesto a venir cada día por su medicamento durante 6 meses o más?	25	86.6 %
Si tuviera que tomar medicamento cada día por 6 meses, ¿qué tan probable sería que Ud. complete su tratamiento?		
• Imposible	1	3.4 %
• Algo probable/No muy probable	1	3.4 %
• Probable/Muy probable	28	96.5 %
Si Ud. tuviera que tomar diariamente un medicamento por 6 meses, ¿aceptaría que una persona observara ese proceso?	27	93.1 %

4.3 Determinación de los factores asociados a la infección por *M. tuberculosis*

Se realizó un análisis bivariado para identificar los factores correlacionados a la infección por el *Mtb* a través de las pruebas de QFT, es decir, a la positividad de la prueba. Para fines de este análisis se tomaron en cuenta los datos de los participantes que se cumplieron los criterios de inclusión (n=85). Se excluyeron los datos de 14 participantes (8 por que no se obtuvo el resultado del recuento de células CD4 y 6 por tener $CD4 < 100 \text{ cel/mm}^3$).

Al comparar las características de los pacientes que resultaron con prueba de QFT positiva con quienes tuvieron prueba negativa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por edad, sexo, tiempo de residencia en Tijuana o por su estado civil ($p > .05$). Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas en el nivel de escolaridad, lugar donde vive o si tiene empleo. Los pacientes con prueba QFT – positiva tuvieron mayor probabilidad de reportar que durante los últimos 6 meses durmieron la mayor parte del tiempo en un albergue o centro de rehabilitación (20.7% vs. 1.8%, $p=.007$), que tienen un nivel de educación menor a preparatoria (51.7% vs. 48.3%, $p= .079$) y que tienen hijos (55.2% vs. 26.8, $p= .010$). También fue menos probable que reportaran que tienen empleo tiempo completo o medio tiempo (44.8 vs. 69.6, $p= .026$). (véase tabla 10 para más detalles).

Respecto a los factores de riesgo de relevancia para la presencia y desarrollo de la TB, se encontró en este nivel bivariado que los pacientes con prueba QFT-positiva tuvieron más probabilidades de haber usado metanfetaminas alguna vez en su vida (65.5% vs. 19.6%, $p < .001$) y en los últimos 6 meses (34.5% vs. 1.8%, $p < .001$), de usar drogas antes o durante el sexo (37.9% vs. 8.9%, $p = .001$) y de reportar que estuvieron en la cárcel en los últimos 6 meses (17.2% vs. 3.57%, $p = 0.30$), al compararlos con los pacientes con QFT- negativo. Contrario a lo que esperaríamos respecto la correlación de infección por *Mtb* con el consumo de alcohol, es interesante la correlación encontrada en esta población. Los participantes que tuvieron QFT-positivo fueron menos probables de consumir alcohol en el último mes y esta diferencia fue estadísticamente significativa (17.2% vs. 41.1, $p=.027$).

Tabla 11. Análisis bivariado de la infección por *Mtb* según variables sociodemográficas y factores de riesgo en los pacientes con VIH que reciben atención médica en CAPASITS y SAI-HGT (n=85)

Variable	QFT negativo n=56		QFT positivo n=29		Valor de P
	n	%	n	%	
Sexo: Hombres	47	83.9	21	72.4	0.208
Mujeres	9	16.1	8	27.6	
Edad (promedio) (DE)	31.0	(1.38)	34.4	(1.77)	0.143
Clínica: CAPASITS	42	75	19	65.5	0.357
SAI –Hospital General Tijuana	14	25	10	34.5	
Tiempo en Tijuana:					
< 1 año	3	5.3	1	3.4	0.923
1 a 5 años	11	19.6	6	20.7	
> 5 años	42	75.0	22	75.7	
Escolaridad: igual o mayor a preparatoria	38	67.9	14	48.2	0.079
menor a Preparatoria	18	48.3	15	51.7	
Estado Civil: Unión libre/Casado	17	30.3	11	37.9	0.481
Soltero /separado/divorciado	39	69.6	18	62.1	
Tiene hijos	15	26.8	16	55.2	0.010
Lugar donde vive: Casa propia/pareja	32	57.1	15	51.7	0.007
Casa o apartamento de los padres	18	32.2	3	10.3	
Con un familiar	5	8.9	5	17.2	
Albergue/centro rehabilitación	1	1.8	6	20.7	
Ingreso mensual: no ingreso	9	16.1	5	17.2	0.446
< \$3,000.00 pesos al mes	26	46.4	17	58.6	
≥ 3,000.00 pesos al mes	21	37.5	7	24.1	
Tiene de empleo (medio o tiempo completo)	39	69.6	13	44.8	0.026
Comportamientos de Riesgo					
Consumo de alcohol en el últimos 6 meses	42	75.0	17	58.6	0.062
Consumo de alcohol en el último mes	23	41.1	5	17.2	0.027
Uso de drogas (Alguna vez):					
Marihuana	23	41.1	12	41.3	0.978
Metanfetaminas	11	19.6.3	19	65.5	< 0.001
En los últimos 6 meses, uso de drogas:					
Marihuana	7	12.5	6	20.7	0.340
Metanfetaminas	1	1.8	10	34.5	<0.001
Reportaron que SI necesita ayuda para dejar las drogas	1	1.8	9	27.6	<0.001
En los últimos 6 meses, SI ha usado drogas antes/durante las relaciones sexuales	5	8.9	11	37.9	0.001
En los últimos 6 meses, ha estado en la cárcel	2	3.57	5	17.2	0.030

Se realizó también un análisis comparativo de las variables clínicas y de síntomas relacionados a la TB, entre los participantes con la prueba QFT-positivo y QFT-negativo. En la Tabla 12, se muestra la descripción de las variables que se incluyeron, donde especifica el número y proporción de participantes que presentaron estos síntomas en los últimos 21 días. Todos los síntomas que se incluyeron fueron basados en un cuestionario estándar para identificar signos y síntomas de alarma para la TB. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, sin embargo, los pacientes que tuvieron la prueba QFT-positiva tuvieron mayor probabilidad de reportar tos. Respecto a los antecedentes de pruebas de diagnóstico para TB y a la exposición, el grupo de participantes con prueba de QFT-positiva, fue más probable que respondieran que si se han realizado la prueba de piel de TB, o que les han tomado radiografía de los pulmones, y que si conocen a alguien con TB activa. Estas diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 12. Análisis bivariado de la infección por *Mtb* según variables clínicas y de síntomas de importancia para la TB entre los pacientes con VIH que reciben atención médica en CAPASITS y SAI-HGT (n=85)

Variable	QFT negativo n=56		QFT positivo n=29		Valor de <i>P</i>
	n	%	n	%	
Síntomas de importancia para TB en los últimos 21 días					
Tos entre 7 y 15 días	12	21.4	12	41.4	0.053
Fiebre	12	21.4	5	17.2	0.647
Sudoraciones	18	32.1	10	34.5	0.828
Nódulos (bolas pequeñas por debajo de la piel en el cuello, axila, o	12	21.4	4	13.8	0.393
Problemas para respirar	10	17.9	5	17.2	0.944
Dolor de Articulaciones	11	19.6	9	31.0	0.240
Fatiga o cansancio	22	39.3	16	55.2	0.163
Tos con flema o sangre	1	1.8	2	6.9	0.226
Pérdida de peso	18	32.1	12	41.4	0.398
Fuma cigarillos (últimos 6 meses)	44	78.6	25	86.2	0.393
Tiene la vacuna BCG	51	91.1	23	79.3	0.126
Antecedentes de pruebas de TB y exposición					
Alguna vez le han hecho la prueba de piel de TB**	5	8.9	4	13.8	0.473
Alguna vez le han hecho una prueba de sangre de TB	3	5.4	1	3.5	0.694
Alguna vez le han realizado una Rx de pulmones	6	10.7	6	20.7	0.210
Alguna vez ha conocido a alguien con TB activa	14	25.0	12	41.4	0.248
Alguien de su familia ha tenido TB activa	3	5.36	5	17.2	0.145

Respecto a las variables clínicas relacionadas con el diagnóstico de VIH y tratamiento antirretroviral, se encontró algunas diferencias entre el perfil de los pacientes que tuvieron la prueba de QFT-positiva comparando con el grupo donde están las mujeres de quienes fue negativa. Por ejemplo, en los pacientes con prueba de QFT-positiva, fue menos probable que tuvieran un recuento de células CD4 menor de 200 cel/mm³ (17.24% vs. 23.21%) o entre 200 - 499 (41.38% vs. 62.50%), sin embargo, es interesante que este mismo grupo (QFT+) tuvo mayor probabilidad de tener el recuento de CD4 mayor a 500 cel/mm³ ($p = .020$). También se obtuvo la información respecto a la CV, y aunque no fueron significativas las ligeras diferencias observadas, es importante describirlas. Los participantes con la prueba QFT positiva, tuvieron niveles más altos de CV ($\geq 50,000$), tienen menor proporción de pacientes que están tomando TARV y menor proporción de pacientes que iniciaron su atención del VIH en menos de un año.

Tabla 13. Análisis bivariado de la infección por *Mtb* de las variables clínicas relacionados con el VIH entre los pacientes que reciben atención médica en CAPASITS y en SAI-HGT

Variable	QFT - negativo n=56		QFT - positivo n=29		Valor de P
	n	%	n	%	
Diagnóstico y atención del VIH					
Tiempo entre la 1ra prueba y visita médica para el VIH					
< 1 año	51	91.1	24	82.7	0.424
1-5 años	2	3.57	3	10.3	
> 5 años	3	5.36	2	6.9	
En Tratamiento ARV	32	57.1	12	41.4	0.168
Células CD4 cel/mm ³ (n=82)					
≥ 500	8	14.3	12	41.4	0.020
200 – 499	35	62.5	12	41.3	
<200 (ref)	13	23.2	5	17.2	
Carga Viral copias/ml (n=82)					
< 50	6	11.1	0	0	0.250
≥ 50 - < 10,000	13	24.1	7	25.0	
$\geq 10,000$ - < 50,000	19	35.2	9	32.1	
$\geq 50,000$	16	29.6	12	42.9	
En los últimos 6 meses, le han diagnosticado ITS	10	17.9	5	17.2	0.994

En las variables de conocimiento y percepciones no se mostraron diferencias significativas entre el grupo de participantes que resultaron con una prueba positiva para QFT y el otro grupo con prueba negativa.

Tabla 14. Análisis bivariado de la infección por *Mtb* según las variables de percepciones y conocimiento sobre TBL entre los pacientes con VIH que participaron en el estudio.

Variable	QFT negativo n=56		QFT positivo n=29		Valor de <i>P</i>
	n	%	n	%	
Conocimiento y Percepciones sobre la TB					
Personas puedan tener la bacteria de la TB en su cuerpo en forma dormida, y no la forma activa de enfermedad					
• No	4	7.1	2	6.9	0.890
• Si	41	73.2	20	68.9	
• No Se	11	19.6	7	24.1	
Personas con TB inactiva (latente) puede pasarle la enfermedad a otra persona?					
• No	21	37.5	7	24.1	0.318
• Si	23	41.0	12	41.4	
• No Se	12	21.4	10	34.5	
Personas pueden pasarle la TB a otra al compartir trastes, botellas o un cepillo de dientes?					
• No	17	30.4	6	20.7	0.228
• Si	33	58.9	16	55.2	
• No Se	6	10.7	7	24.1	
La TB puede pasarse de una persona a otra por medio del aire?					
• No	22	39.3	7	24.1	0.299
• Si	27	48.2	19	65.5	
• No Se	7	12.5	3	10.3	
Se puede curar la TB con medicinas					
• No	10	17.9	2	6.9	0.339
• Si	37	66.1	23	79.3	
• No Se	9	16.1	4	13.8	
Qué tan grave es ser diagnosticado con TB					
• Muy grave	30	53.6	13	44.8	0.721
• Algo grave	22	39.3	14	48.3	
• Nada grave	4	7.1	2	6.9	
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a sus familiares?					
	47	83.9	28	96.6	0.087
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a su pareja sexual?					
	51	91.1	28	96.6	0.600
Si le dijeran que tiene TB, ¿le diría a sus amigos?					
	27	48.2	15	51.7	0.339

En el modelo multivariado de regresión logística el tener empleo de medio tiempo o tiempo completo (AdjRM=0.22, IC95% 0.06-0.79) y el vivir en casa o apartamento de los padres (AdjRM=20; IC 95% 0,04-1.00) fueron los factores negativamente asociados con tener una prueba positiva de QFT. Respecto a los factores positivamente asociados a QFT-positivo fueron el tener conteo de células CD4 >500 cel/mm³ (AdjRM=11.6, IC95% 1.90-71.5), el estar en un albergue o centro de rehabilitación (AdjRM=11.3, IC95% 1.06-121.04).

Tabla 15. Modelo multivariado de regresión logística de los factores independientemente asociados con la infección por *Mtb* en personas con VIH que reciben atención médica en CAPASITS y en SAI (n=85)

Variable	Razón de Momios Ajustada (AdjRM)	Intervalo de Confianza (IC 95%)	Valor de P
Células CD4 cel/mm ³			
≥ 500	11.6	1.90 – 71.5	.008
200 – 499	1.62	0.32 – 8.14	.554
<200 (Ref)			
Lugar donde vive:			
Casa propia/pareja (Ref)			
Casa o apartamento de los padres	0.20	0.04 – 1.00	.054
Con un familiar	2.4	0.49 – 11.60	.276
Albergue/centro rehabilitación	11.3	1.06 – 121.04	.044
Empleo (Tiempo completo/medio tiempo) ^a	0.22	0.06 – 0.79	.020
*Uso de Drogas:			
Metanfetaminas (últimos 6 meses) ^a	19.97	1.70 – 230.57	.016

Nota: El modelo multivariado final fue ajustado por sexo, educación, CV.

^a Valor de referencia en "no"

*variable que compite con albergue/centro de rehabilitación

4.4 Conclusiones

- ❖ La prevalencia de infección por *Mtb* fue del 32% del total de los participantes y de 34% sólo en aquellos pacientes que tenían los niveles de CD4 > 100 cel/mm³ [n=85]). Se obtuvo una representación adecuada de mujeres en el estudio, y se observó que los participantes fueron un grupo joven con un promedio de edad de 31 años. La movilidad y la migración es algo que caracteriza a la población de Tijuana por lo que es importante considerarlo en los programas para la prevención y el control de la tuberculosis y del VIH; en este estudio se observó que sólo una tercera parte es originaria del estado de Baja California.
- ❖ Aunque el uso de drogas no fue muy común en los participantes, se encontró que al menos un 17% son activos usuarios de drogas y fue un factor asociado presente en el modelo final, por lo que es importante considerarlo ya que puede tener implicaciones serias en el tratamiento tanto para el VIH como para TB.
- ❖ Los factores asociados a la presencia de infección por *Mtb* fueron: tener más de 500 cel/mm³ de CD4, -esto se espera debido a que la respuesta inmunológica del paciente es mejor, aumentando la sensibilidad de la prueba de QFT. Otro de los factores fue no tener un lugar propio y estable donde vivir, es decir, el vivir en albergue, centro de rehabilitación o en casa de un familiar fueron factores asociados a la infección de *Mtb* en los participantes. El empleo también fue otro factor, ya que en el estudio las personas sin empleo tuvieron mayores probabilidades de tener la infección, esto refleja una problemática social.
- ❖ Se observó que existe el conocimiento y percepción que tienen los pacientes sobre la tuberculosis, sin embargo, necesita reforzarse para que se puedan llevar a cabo acciones preventivas con mayor eficacia. En los participantes, se encontró que al menos una tercera parte tiene dudas sobre algunos conceptos o los tiene equivocados. No obstante, casi todos los pacientes respondieron de manera muy positiva sobre sus intenciones de tomar medicamento para prevenir o tratar la tuberculosis.

- ❖ Una de las fortalezas importantes de este estudio fue el proceso de implementación y la coordinación que se tuvo con el personal de las clínicas de VIH/Sida y con los directivos de los programas de VIH y de Micobacteriosis, a nivel local y estatal. Este proceso permitió que durante casi cinco meses en las clínicas de VIH se estuvieran realizando pruebas para el diagnóstico de otra enfermedad diferente al VIH.
- ❖ La información generada en este estudio permitirá a los responsables de los programas de TB y de VIH/Sida identificar a la población en mayor riesgo, facilitar el cumplimiento de los objetivos del CENSIDA de incrementar la detección temprana, tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas, con énfasis en la tuberculosis; a la vez que garantiza el acceso oportuno a servicios de atención médica especializados al contar con información científica, actualizada, íntegra y comparable sobre los factores de riesgo asociados al VIH.

5 LIMITACIONES, RETOS Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO

- ❖ La principal limitante que se presentó durante los cinco meses de implementación y desarrollo del presente estudio, fue la falta de información de contacto de los pacientes para establecer la comunicación y para que se les invitara a participar. Es importante resaltar que a pesar de tener una lista amplia de pacientes con menos de 6 meses con diagnóstico de VIH, fue difícil registrarlos debido a la falta de información correcta para realizar las llamadas ya que no todos los pacientes proporcionan un número telefónico correcto o bien, los registros fueron erróneos.
- ❖ Lo que resultó exitoso en este proceso y que quedó establecido como parte del protocolo de las actividades en campo para identificar e invitar a los pacientes de manera eficiente fue la buena comunicación, disponibilidad y gran apoyo del personal de las clínicas de VIH, tanto en CAPASITS como en la clínica de SAI-HGT. En ambas clínicas se facilitó el acceso al personal del estudio y en el momento que un paciente era elegible y aceptaba participar, se avisó oportunamente al equipo de investigación para continuar el protocolo.
- ❖ Una limitación metodológica fue el tamaño de la muestra, ya que es un número muy pequeño y no hay suficiente poder estadístico para demostrar la asociación o diferencias estadísticamente significativas entre las variables, y en caso de asociaciones presentes no es posible determinar la temporalidad de estas asociaciones ya que el diseño del estudio es transversal. Sin embargo, los resultados proporcionaron datos valiosos necesarios para dar a conocer la necesidad que existe sobre estrategias preventivas y de atención integrada para reducir la morbilidad y mortalidad de la co-infección VIH/TB en Tijuana.
- ❖ Otra limitación metodológica fue que la selección fue a conveniencia, por lo que los resultados sólo representan a la población que participó en el estudio, y no refleja las condiciones de todas las personas con VIH que reciben atención médica en las clínicas de Tijuana. Sin embargo, para disminuir esta limitación se realizó la inscripción de

pacientes de manera proporcional al volumen de pacientes de cada clínica y también se buscó la representación tanto de mujeres como de hombres.

- ❖ El primer reto que se presentó fue la dificultad para establecer comunicación con todos los pacientes que al inicio del proyecto se consideraban candidatos potenciales para participar. La razón principal fue la falta de información de contacto correcta que los pacientes proporcionan en su registro en la clínica. Esta situación puede ser diferente en los pacientes subsecuentes en la medida en que mejoren su confianza con el personal de la clínica.
- ❖ Otro reto que se presentó al inicio y casi al finalizar el estudio fue la coincidencia con las fechas festivas de diciembre y semana santa, por lo que no fue posible continuar con el trabajo en CAPASITS (dos semanas de diciembre de 2015 a enero de 2016; y en marzo), sin embargo, esta situación no afectó en el desarrollo del estudio, ya que en el Hospital General se proporcionó un excelente apoyo y se consolidó la relación de trabajo con el personal de la clínica SAI.
- ❖ Finalmente, otro reto que se presentó, aunque con menor frecuencia, fue la falta de interés de los pacientes para participar en estudios de investigación. Tres personas cambiaron de opinión y decidieron no participar. Esta situación debe considerarse, ya que es común que suceda cuando se trata de proyectos de investigación y es importante documentarlo para futuros estudios.

5.1 Recomendaciones

El presente estudio ha proporcionado las primeras estimaciones de la infección por *M. tuberculosis* entre un subgrupo de personas con VIH que reciben atención médica en las dos clínicas especializadas de VIH/Sida de los Servicios de Salud en Tijuana. Además, se demostró la viabilidad del uso de QFT-GIT como prueba de rutina para el diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* en las clínicas de VIH en México.

De acuerdo a la experiencia, el trabajo que se dedicó al proyecto CuVIT y lo aprendido durante el proceso de planeación, organización y capacitación, así como, de la implementación, documentación y análisis se pueden enlistar una serie de recomendaciones, las cuales se han dividido en dos secciones, la primera relacionada con la operatividad de los servicios integrados para la atención de la co-infección VIH/TB y la segunda relacionada al seguimiento y oportunidades que surgen con nuevas líneas de investigación.

Servicios para la atención integrada del VIH y TB

- ❖ Desarrollar un manual de operaciones básico con acciones estándar y a su vez que permita realizar las adaptaciones pertinentes para las necesidades de cada clínica. Para la prestación de servicios integrados sobre VIH/TB (e.g., pruebas de diagnóstico la toma de muestras sanguíneas para pruebas especiales de diagnóstico para TB, recibir y entrega de medicamento para los pacientes que están en TPI, etc.). Incluir formatos o documentos específicos para los pacientes con la co-infección y que estén al alcance de todo el personal de las clínicas de VIH y no sólo del personal médico. Se vuelve crítico estandarizar procesos en la atención de los pacientes y de esta manera se asegura que la información al paciente siempre será la misma, la correcta y que todo el personal de la clínica tenga la información respecto al seguimiento del paciente coinfectado o los servicios de prevención y educación para la salud en el tema de TB.

- ❖ Capacitación al personal de las clínicas en el tema de TB y de la co-infección VIH/TB y desarrollar materiales educativos con estos dos padecimientos. Este punto es importante, ya que si todo el personal está capacitado y conoce sobre el tema los pacientes recibirán información adecuada y suficiente.
- ❖ Reforzar el equipo de atención del paciente con VIH/TB, es decir, establecer protocolo de comunicación o guías de referencia específicas entre los programas de VIH y TB a nivel de jurisdicción y de las clínicas. Desarrollar un sistema de datos o documentación que les permita, a programas y médicos, tener la información básica accesible para el monitoreo de ambos padecimientos en un sólo lugar, ya sea en la clínica de VIH o en la clínica de TB. Durante la implementación del estudio, tanto el flebotomista como la entrevistadora, tuvieron un rol muy importante como enlace entre las clínicas de VIH para mantener la vía de comunicación.
- ❖ Implementar como parte de las actividades de la clínica de VIH servicios de detección, diagnóstico y tratamiento (TPI) para tuberculosis y reforzar la capacitación del personal en estas pruebas de diagnóstico.

Nuevas oportunidades de investigación

- ❖ Desarrollar un estudio de investigación prospectivo de 6 a 9 meses, para dar seguimiento a los pacientes que inician TPI. Que este estudio contemple el tiempo necesario para inscribir a mínimo 150 a 200 pacientes y a quienes resulten positivos, se les pueda completar los estudios necesarios para establecer el correcto diagnóstico de TBA o TBL. Como parte de la investigación se deberá permitir, al equipo de investigación, el acceso a la información de los expedientes clínicos.
- ❖ El estudio de investigación deberá contemplar la figura de una persona navegador de pacientes que pueda llevar un control estricto de adherencia y sirva como enlace

de comunicación entre las clínicas y los médicos, y que a su vez desarrolle protocolos de operación que sirvan de guía para el personal de salud.

- ❖ Adquirir o permitir el uso de 'point of care' para el recuento de células CD4 ya que sería de gran utilidad en las clínicas de VIH para reducir el número de traslados que un paciente debe dar en un periodo corto para el inicio de su estudio y tratamiento; a la vez, que le permite al equipo de investigación contar con información oportuna.

AGRADECIMIENTOS

Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos

Dra. Ma. Gudelia Rangel Gómez, Lic. Gabriela Escalante

Equipo CuVIT: MAS. Emilio Meza, QFB. Carlos Cota, Enf. María de los Ángeles Ramírez

Secretaría de Salud del Estado de Baja California

Drs. Jorge Guillermo Gaxiola Lugo, Jonathan Figueroa

UCSD Division of Global Public Health

Dr. Richard Garfein

CAPASITS, Tijuana

Dr. Mario Lam, TS. Mary Beltrán y a todo el personal por su incondicional apoyo y amabilidad

Servicios de Atención Integrada (SAI) Hospital General de Tijuana

Dr. Samuel Navarro, TS. Juan Cano

QIAGEN, Inc.

Dra. Masae Kawamura, Dr. Jacobo Zúñiga, Q. J. Felipe Vera

Jurisdicción de Servicios de Salud Tijuana

Drs. Héctor Zepeda Cisneros, Gustavo López, Liliana Andrade, Lidia Pérez, Silvia Verdugo

Un agradecimiento especial a todos los pacientes que aceptaron participar y se tomaron el tiempo para ser parte de este estudio. por su contribución hacia la mejora de los programas de atención de las personas que viven con VIH/Sida.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS, The Garp Report 2014. Consultado en: http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf
2. ONUSIDA. Informe de ONUSIDA para el día mundial del Sida, 2011. Ginebra: ONUSIDA 2011
3. Córdoba J, Ponce de León S, Valdespino J. 25 años de Sida en México. Logros, desaciertos y retos. CENSIDA, 2010, pg. 193- 231.
4. Secretaría de Salud, Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida, septiembre 2014. Consultado en: <http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/ungass/garp2014.pdf>
5. Chapman H, Lauzardo M, Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection, JABEM, 2014. Vol. 27 No, 5.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis Surveillance Report 2013. Consultado el 27 de marzo 2015 en: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/>
7. Organización Mundial de la Salud, La carga mundial de la tuberculosis y su relación con el VIH, 2015. Consultado en: http://www.who.int/tb/challenges/hiv/talking_points/es/
8. World Health Organization (WHO). Global TB Report 2014.WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Consultado el 27 de marzo 2015 en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf
9. Úriz J, Repáraz J, Castiello J, Sola J, Anales Sis San Navarra, Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. V. 30, Supl, 2, Pamplona, España, 2007. Consultado en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137>
10. Organización Mundial de la Salud, Tuberculosis, nota descriptiva no. 104, 2013. Consultado en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
11. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 30 de junio de 2013. Consultado el 27 de marzo 2015 en: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_2o_trim_2013.pdf
12. Lugones M, Ramírez M, Pichs L, Miyar E. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo. Rev Cubana Hig Epidemiol 2007; 45(2). Consultado en: http://bvs.sld.cu/revistas/hie/vol45_2_07/hie07207.html
13. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México. Secretaria de Salud. 2012.
14. Secretaria de Salud. Jurisdiccion Sanitaria No. 2 Tijuana. Programa de Micobacteriosis TB & Lepra 2013. Plan de Accion para el manejo y acceso universal al diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis y TB-MFR. 2013.
15. Barrios- Payán J, Castañón- Arreola M, Flores- Valdez M, Hernández- Pando R, Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente, Salud Pública Mex, vol. 52, No. 1, ene/feb 2010.
16. Lozano J, Plasencia C, Marino D, Puente V, *Coinfección por tuberculosis y virus de la inmunodeficiencia humana: confluencia de dos epidemias*, Medisan 2012; 16 (9): 1438
17. Garfein R. S, Lozada R, Liu L, Laniado-Laborin R, Rodwell TC, Deiss R, Alvelais J, Catanzaro A, Chiles PG, Strathdee SA; High prevalence of latent tuberculosis infection among injection drug users in Tijuana, Mexico. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 May; 13 (5): 626- 632.

18. Garfein RS, Burgo JL, Rodriguez- Lainz A, Brodine S, Pietrucha A, Rondinelli A, Laniado- Laborin R, Ibarra E, Cañez A, Fraga M. Latent Tuberculosis Infection in a Migrant Agricultural Community in Baja California, Mexico. *Immigrant Minority Health* (2011) 13: 940- 947.
19. Durovni B, Saraceni V, Multon L, Pacheco A, Cavalcante S, King B, Cohn S, Efron A, Chaisson R, Golub J, Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil; a stepped wedge, cluster- randomised trial, *The Lancet* Vol 13, Oct 2013.
20. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; 337:801.
21. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:737
22. Sutherland R, Yang H, Scriba TJ, et al. Impaired IFN-gamma-secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite long-term HAART. *AIDS* 2006; 20:821
23. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1192
24. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149:177.
25. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:230.
26. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006; 7:56.
27. Dirección General de Epidemiología, Boletín Epidemiológico no. 11, Vol. 29, semana 11.